

РИЖСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

Химический факультет

А.Х.ЗИМАНИС

НЕПРЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛИЧЕСКИЕ
АМИНОДИКЕТОНЫ

Д и с с е р т а ц и я
на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Научный руководитель
кандидат химических наук
доцент А.К.АРЕН

Рига, 1969

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ВВЕДЕНИЕ	I
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	5
I. Аминоацетилены	5
I.1. Методы получения	6
I.1.1. Реакции отщепления	6
I.1.2. Реакции присоединения аминов к тройной связи	6
I.1.3. Алкилирование ацетиленов	10
I.1.4. Реакции замещения	13
I.1.5. Реакции преобразования функциональ- ных групп	14
I.1.6. Специальные методы получения ацетиленовых аминоспиртов	14
I.1.7. Специальные методы получения аминоацетиленовых эфиров	18
I.1.8. Специальные методы получения аминоацетиленовых кислот и их производных	18
I.1.9. Получение аминоди- и аминополи- ацетиленов	19
I.2. Физические и физико-химические свойства аминоацетиленов	20
I.3. Химические свойства аминоацетиленов	21
I.3.1. Гидрирование	21
I.3.2. Гидратация	23
I.3.3. Окисление	25
I.3.4. Галогенирование и образование солей..	25
I.3.5. Алкилирование и ацилирование	25
I.3.6. Изомеризации	26
I.3.7. Циклизации	28

1.4.	Фармакологические свойства амидоацетиленов	29
2.	Ацетиленовые карбонильные соединения	31
2.1.	Способы получения ацетиленовых карбонильных соединений	31
2.1.1.	Окисление ацетиленовых углеводородов и их производных	31
2.1.2.	Ацилирование металлоацетиленидов	34
2.1.3.	Реакции металлоорганических соединений с нитрилами ацетиленовых соединений	36
2.1.4.	Отщепление галогенводородов	37
2.1.5.	Селективная гидратация полиацетиленов	37
2.1.6.	Разложение циклических α , β -эпоксикетонов..	38
2.1.7.	Взаимодействие галогенмагниевых производных ацетиленового ряда с диалкиламидами и ортоэфирами кислот	38
2.1.8.	Реакции фосфоранов с ангидридами и галогенангидридами кислот	39
2.1.9.	Получение из соединений с активной метиленовой группой	40
2.1.10.	Выделение из природных соединений	41
2.2.	Физические и физико-химические свойства ацетиленовых карбонильных соединений	41
2.3.	Химические свойства ацетиленовых карбонильных соединений	42
2.3.1.	Присоединение азотсодержащих оснований к тройной связи	42
2.3.2.	1,3-Присоединение к тройной связи ацетиленовых карбонильных соединений	47
2.3.3.	Присоединение галогенводородов и галогенов	47
2.3.4.	Присоединение воды, сероводорода, фенолов и тиофенолов	48
2.3.5.	Реакции с соединениями, содержащими активные метил-, метилен- и метиновые группы	50

2.3.6. Диеновый синтез	52
2.3.7. Гидрирование	52
2.3.8. Реакции карбонильной группы	54
2.3.9. Взаимодействие с сильными нуклеофильными агентами	55
2.3.10. Другие реакции	55
2.4. Бислгическая активность ацетиленовых карбонильных соединений	56
3. Ацетиленовые дикарбонильные соединения	58
3.1. Методы получения	58
3.1.1. Окисление ацетиленовых гликолей	58
3.1.2. Алкилирование солей β -дикарбонильных соединений	59
3.1.3. Конденсация сложных эфиров с ацетиленовыми монокарбонильными соединениями	60
3.1.4. Реакции дикарбонильных соединений с ацетлями ацетиленовых альдегидов	60
3.2. Химические свойства	61
3.2.1. Реакции циклизации	62
3.2.2. Реакции с аминами и гидразинами	65
3.2.3. Гидрирование и гидратация	65
3.2.4. Образование производных карбонильных групп ..	66
4. Аминоацетиленовые карбонильные соединения	67
4.1. Методы получения аминоацетиленовых кетонов	67
4.2. Химические свойства аминоацетиленовых кетонов	70
ОБЩАЯ ЧАСТЬ	72
5. Синтез и строение непредельных циклических аминокетонов	72
5.1. Аминоацетиленовые дикетоны	72
5.2. К синтезу аминоэтиленовых циклических β -дикетонов ..	92

5.3. Селективное гидрирование аминокетиленовых дикетонов	I05
5.3.1. 2-(δ -Аминобутил)-1,3-дикетоны	I05
5.3.2. 2-(δ -Аминобутирил)-1,3-диолы	II3
5.4. Взаимодействие аминокетиленовых дикетонов с нуклеофильными агентами	I2I
6. Аминотрикетоны	I30
6.1. Получение аминотрикетонов	I30
6.2. Свойства аминотрикетонов	I44
7. Фармакологическая активность непредельных циклических аминодикетонов	I54
7.1. Аминокетиленовые дикетоны	I55
7.2. Аминокетиленовые 1,3-диолы	I60
7.3. 2-(δ -Аминобутил)-1,3-дикетоны	I60
7.4. 1-Аминометил-3-замещенные 4-оксиинданон-циклопентены-I	I63
7.5. Аминотрикетоны	I65
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	I69
8. Экспериментальная часть	I69
8.1. Аминокетиленовые дикетоны	I69
8.2. К синтезу аминокетиленовых производных циклических 1,3-дикетонов	I7I
8.3. Селективное гидрирование аминокетиленовых дикетонов	I74
8.4. Взаимодействие аминокетиленовых дикетонов с нуклеофильными реагентами	I77
8.5. Аминотрикетоны	I79
ВЫВОДЫ	I87
ЛИТЕРАТУРА	I9I

В В Е Д Е Н И Е

Аминокарбонильные соединения известны давно. В создании этих соединений и изучении их свойств принимали участие многие школы химиков-органиков. Школой профессора Густава Ванана изучаются амини- и аминиакилпроизводные циклических β -дикетонсв. Они уже нашли широкое использование в препаративном органическом синтезе для получения ряда труднодоступных другими путями гетероциклических систем: дикетотетрагидроизохинолинов /1,2/, 4,5-дизамещенных имидазолов /3/, изоиндолоимидазолтионов, гидрированных систем феназина, бензимидазола /4/ и др. На аминипроизводных β -дикетонсв решены некоторые весьма интересные теоретические вопросы, такие как механизм перегруппировки 2-аминоиндандионов-1,3 в 1,4-диоксотетрагидроизохинолины, зависимость между цветом и строением 2-амино-1,3-дикетонсв, основность и реакционная способность 2-амино-1,3-дикетонсв, непосредственный гидрогенолитический разрыв одинарной связи C-N, внутримолекулярное взаимное влияние функциональных C=O и NHR групп и др. Кроме того аминодикетонсв и аминиакилдикетонсв обладают выраженной нейро- и психотропной активностью. Среди них найдены вещества, проявляющие противоэпилептические, снотворные, транквилизирующие, ганглиоблокирующие и др. свойства /5,6/.

Руководясь вышеизложенным, в диссертационной работе подробнее исследованы пути синтеза, строение и реакционная способность нового класса аминоацетиленовых карбонильных соединений — 2-(δ -аминобутирил)-1,3-дикетонов (гл. 5.1) индандионового и циклогександионового рядов. К сожалению все усилия, направленные на создание неопределенных аминодикетонов этиленового ряда, не увенчались успехом. Однако, эти исследования привели к открытию новой реакции циклизации при бромировании металлалдикетонов, приводящей к образованию индандио-циклопентеновых систем (гл. 5.2). Реакционная способность аминоацетиленовых дикетонов в основном исследована в условиях селективного гидрирования и гидролитического раскрытия циклов. Исследования селективного гидрирования показали, что оно в зависимости от условий протекает как по месту тройной связи с сохранением β -дикарбонильной группировки, так и по β -дикарбонильной группировке с сохранением тройной связи. Это привело к созданию удобного метода δ -аминобутилирования β -дикетонов, а также к созданию циклических аминоацетиленовых 1,3-диолов.

Осуществление же гидратации аминоацетиленовых дикетонов привело к синтезу аминотрикетонов, совсем неисследованного класса соединений. Поэтому во второй части работы (гл. 6) особое внимание уделено созданию других методов синтеза аминотрикетонов с целью более глубокого понимания их строения и свойств.

С формальной точки зрения их можно рассмотреть как непредельные аминодикетоны, содержащие непредельную $C=O$ группу в боковой цепи.

Кроме того, в работе предложены пути перехода от аминокетилдикетонных соединений к аминокетилдикетонным карбоновым кислотам и аминокетилдикетонным фталидам /гл. 5.4/. Строение соединений всех синтезированных классов веществ подтверждено как химическими, так и спектроскопическими методами исследований. В работе изучены также некоторые наиболее перспективные аспекты фармакологических свойств непредельных циклических аминодикетонов (гл. 7) и установлена некоторая связь между их строением и фармакологической активностью.

Достижения химии аминодикетонов и аминокетилдикетонных соединений достаточно широко отражены в имеющихся обзорах /2,7-10/. Учитывая то, что в работе наиболее подробно изучены аминокетилдикетонные соединения, в литературном обзоре вкратце изложено современное состояние химии аминокетилдикетонных соединений /гл. I/, ацетилдикетонных монокарбонильных соединений (гл. 2), ацетилдикетонных дикарбонильных соединений (гл. 3) и дана оценка имеющихся фрагментарных данных развивающемуся новому разделу химии аминокетилдикетонных - аминокетилдикетонным карбонильным соединениям (гл. 4). Имеющиеся литературные обзоры по аминокетилдикетонным соединениям охватывают период времени только до 1956 года, а литературные сведения о ацетилдикетонных карбонильных соединениях не обобщены

вообще. Поэтому обзор литературы показывает, какие огромные синтетические возможности скрывают структурные элементы непредельных циклических аминокетонов и позволяет использовать известные принципы в их синтезе.

Таким образом, в диссертационной работе рассмотрен ряд интересных проблем химии аминокетонов - разработаны способы получения, изучены свойства и показаны некоторые перспективы применения непредельных циклических аминокетонов. Это вносит определенный вклад как в химию аминокетитенов, так и аминокетонов.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I. АМИНОАЦЕТИЛЕНА

Аминоацетилены привлекают внимание исследователей своей бифункциональностью и доступностью, и поэтому они являются удобными исходными веществами для синтезов различных азотсодержащих соединений. Так, восстановлением тройной связи легко можно получить как этиленовые, так и предельные амины, гидратацией — аминокетоны и т.д. Поэтому не удивительно, что с каждым годом увеличивается число опубликованных работ по химии аминоацетиленов не только в нашей стране, где химия ацетилена имеет давние традиции, но и за рубежом, особенно во Франции. До настоящего времени имеется лишь одна обзорная статья /11/, посвященная химии аминоацетиленов, охватывающая литературу до 1956 года. Частично этот пробел в химии ацетилена заполняет диссертационная работа Оломучки /12/, но и здесь цитированная литература охватывает период времени до 1956 года. Но с этого времени в химии аминоацетиленов многое изменилось — появились новые методы получения, расширились знания о химических и физико-химических свойствах и накопился материал о фармакологических свойствах аминоацетиленов. Поэтому в данной главе мы стремились показать современное состояние химии аминоацетиленов и охарактеризовать основ-

ные направления их синтеза, исследования реакционной способности и путей использования. В тех случаях, когда реакции упомянуты в имеющихся обзорных статьях /11,12/ ссылки на литературу сделаны в основном на работы, опубликованные после 1956 года.

I.I. Методы получения

I.I.I. Реакции отщепления

Классический метод образования тройной связи отщеплением галогенводорода /13/ от насыщенных или этиленовых азот- и галогенсодержащих соединений применяется все реже. Иногда дегидрогалогенирование осуществляют спиртовым раствором едкого натра или кали /14/, но гораздо чаще применяют амиды щелочных металлов в жидком аммиаке /15, 16/. Некоторые авторы предпочитают амид калия, ибо с амидом натрия иногда наблюдаются нежелательные побочные реакции /15/, например, циклизация.

I.I.2. Реакции присоединения аминов к тройной связи

Решем /17/ и Роузом /18, 19/ разработан каталитический способ присоединения аминов к ацетиленам /1/ с образова-

нием аминоацетиленов (III). Катализаторами служат соли металлов I и II групп периодической системы Менделеева, чаще всего - соли одновалентной меди: хлорид, ацетат, ацетиленид.

Ацетилен или монозамещенный ацетилен как правило вводят под давлением при повышенной температуре. Авторы считают наиболее вероятным, что в первой стадии реакции происходит присоединение амина к ацетилену (I) с образованием ^{ен} амина (II), присоединение к которому новой молекулы ацетилена (I) приводит к аминоацетилену (III) (схема I). Допускается и вторая возможность - сначала образуется винилацетилен (IV), к которому далее присоединяется амин. Промежуточный аминоаллен (V) в условиях реакции легко изомеризуется в аминоацетилен (III). Однако, ни в работах Реппе, ни Роуза не приведены доказательства предложенных механизмов, и вопрос о механизме реакции остается открытым (стр. 8).

По сведениям патента [20] амины присоединяются к винилацетилену (IV) с образованием аминобутадиенов-1,3, однако, последующие работы в этом направлении [21 - 28] не подтверждают такого протекания реакции, и эту гипотезу следует считать ошибочной. Тщательные исследования показали, что в действительности разнообразные винилацетилены (IV) присоединяют амины в I, 4 - положение [21 - 28] и промежуточные α -аминоаллены (V) под действием избытка амина или другого щелочного агента перегруппировываются по Фаворскому [29] в α -аминоацетилены (III).

КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ПРИСОЕДИНЕНИЕ АМИНОВ К АЦЕТИЛЕНАМ

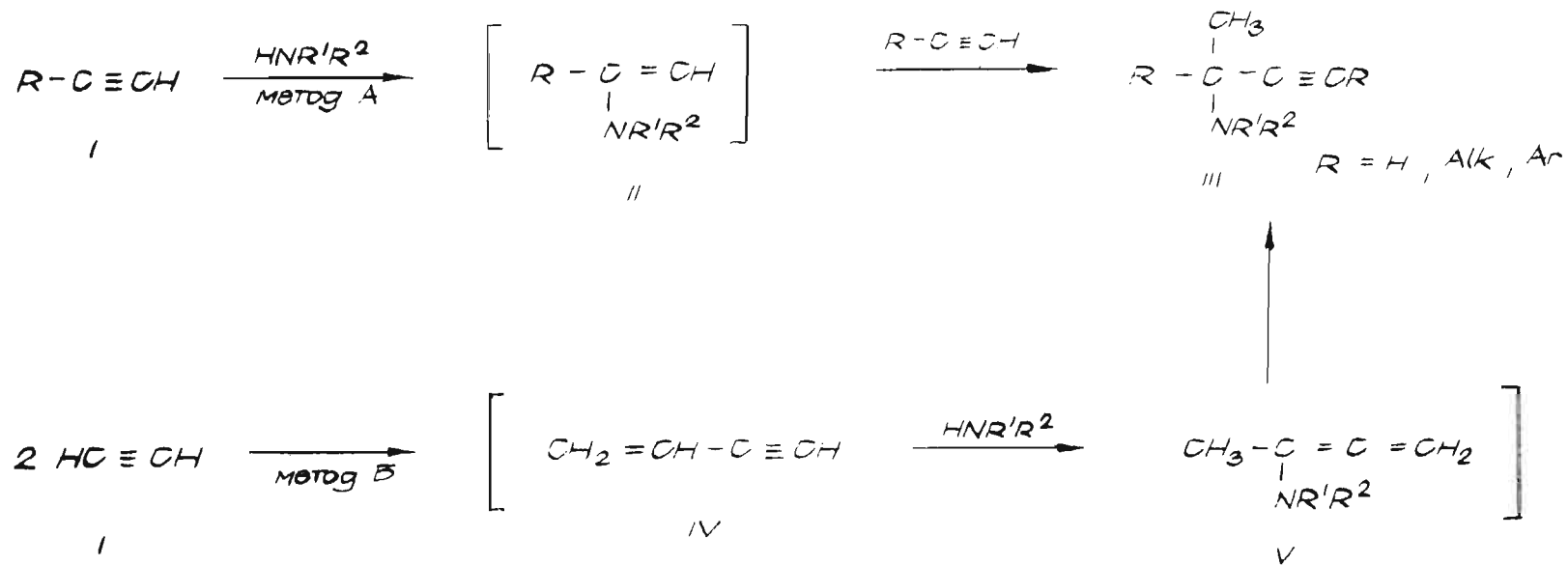


Схема I

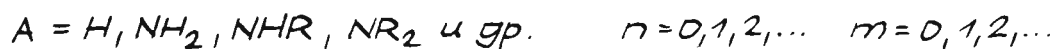
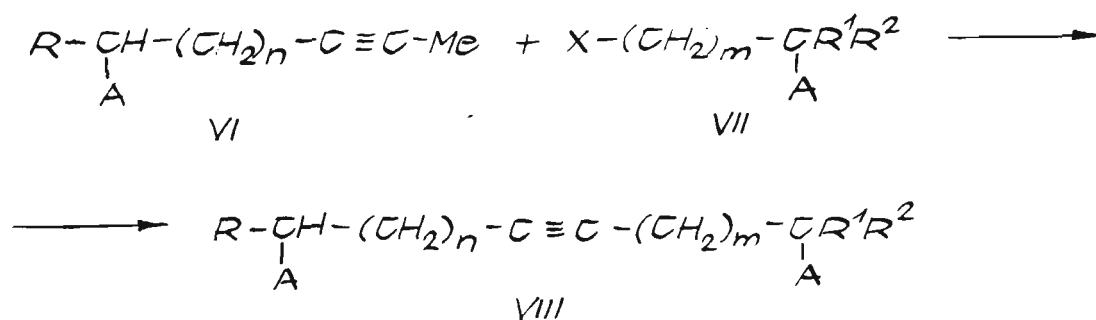
С другой стороны, енамины (II) реагируют с ацетиленом или монозамещенными ацетиленами (I) в присутствии солей одновалентной меди с образованием аминоацетиленов (III) /30, 31/. Реакция протекает очень легко, иногда даже экзотермично, и выход аминоацетиленов (III) высок. В связи с развитием химии енаминов /32/ последние стали легко доступными, и поэтому метод заслуживает особого внимания для синтеза разнообразных аминоацетиленов.

Для присоединения аминов к диацетиленам не требуется ни повышенная температура, ни катализатор. Реакцию осуществляют продувая диацетилен через амин при комнатной температуре /34 - 39/. Вторичные амины присоединяются стереоспецифично к одной из тройных связей, и α -аминоенины образуются с цис-конфигурацией /37/. Присоединение первичных аминов идет дальше с образованием 1,4-(N-алкилдиамино)-бутадиенов-1,3 /34, 35/. Следовательно, метод ограничивается лишь присоединением вторичных аминов.

Реакция винилацетилена с амидом лития также дает аминоацетилены /40, 41/, однако, она не носит общего характера, так как замещенные винилацетилены образуют продукты присоединения с ничтожным выходом, притом наряду с аминоацетиленами образуются также аминоаллены. Считают, что аминоацетилены в этих условиях также образуются вследствие перегруппировки аминоалленов по Фаворскому.

I.I.3. Алкилирование ацетиленов

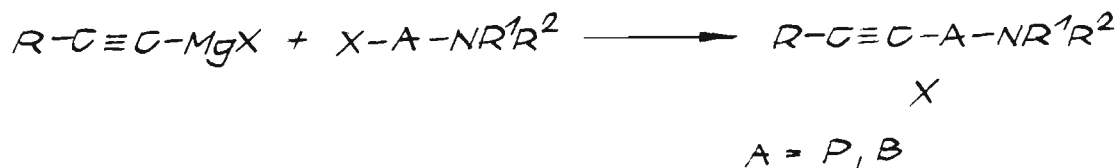
Широкие возможности в синтезах аминацетиленов открывает алкилирование ацетиленидов металлов или аминацетиленидов (VI) алкилгалогенидами (VII), содержащими аминогруппу и (или) другие функциональные группы, легко превращаемые в аминогруппу.



Обычно алкилируют в жидком аммиаке, в котором непосредственно готовят соответствующие ацетилениды, однако, добавка растворителя, например, диметилформаида существенно увеличивает выход /42, 43/. Таким путем получены аминацетилены /42 - 44/ и диаминацетилены /45/. Действием углекислого газа на ацетилениды монозамещенных аминацетиленов синтезированы аминацетиленовые карбоновые кислоты /12 /, а заменой углекислого газа хлормуравьиным эфиром - эфиры аминацетиленовых кетокрбоновых кислот /12, 46/. Алкилирование аминацетиленидов в присутствии серы позволяет получить аминацетиленовые сульфиды, в которых атом серы сопря-

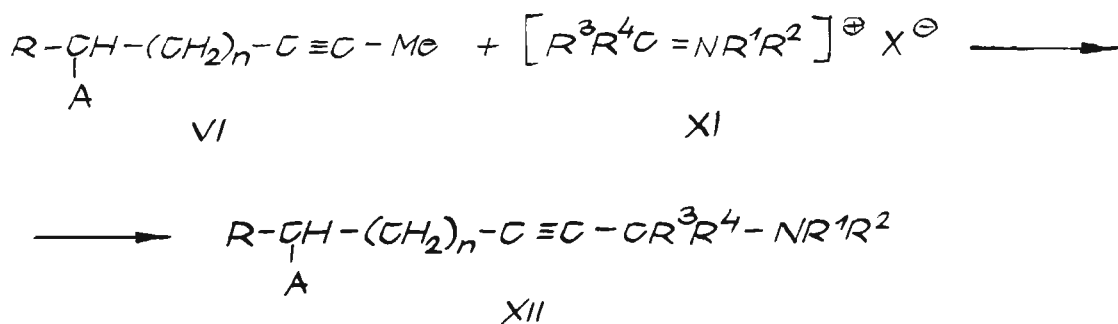
жен с тройной связью /47/.

В последнее время галогенмагниевые производные ацетиленов алкилированы моно- и дигалогенпроизводными аминифосфина и аминоборана (IX) /48, 49/.



Этим открыт путь к синтезу элементоорганических аминацетиленов (X).

Предложено алкилирование металлических или галогенмагниевых производных монозамещенных ацетиленов иммониевыми солями (XI) /50 - 52), чаще всего перхлоратами. Быстрота протекания реакции (~30 минут) и хороший выход (~80%) обеспечивает методу широкое использование в будущем.



В настоящее время /53/ положительно решен также вопрос о получении иммониевых солей; их получают с высоким выходом из кетонов и солей аминов. С целью дальнейшего использования иммониевых солей в синтезе аминацетиленов из них регене-

рируют енамины, которые немедленно вводят в реакцию с ацетиленами /52/. К сожалению, выход аминоацетиленов по этому методу ниже, чем при алкилировании иммониевыми солями, притом он сильно зависит от стабильности енамина и колеблется в широком диапазоне.

Наибольшей популярностью для синтеза аминоацетиленов пользуется метод аминометилирования монозамещенных ацетиленов по Маннику. Реакцию проводят как в кислой, так и в щелочной среде, обычно в присутствии катализаторов — солей элементов I и II группы, чаще и успешнее всего — солей одновалентной меди: хлорида, ацетата, ацетиленоида. Фенилацетилен, в котором тройная связь сопряжена с ароматическим кольцом, аминометилируется без катализатора /54/. Принято считать, что роль катализатора заключается в облегчении образования аниона ацетилена /55, 56/. Кроме монозамещенных ацетиленов, ацетиленовых спиртов, эфиров и сложных эфиров ацетиленовых кислот /II, 12, 54 - 58/, к аминометилированию способны сопряженные и нес сопряженные диацетилены /59 - 62/, диацетиленовые эфиры /63, 64/, диацетиленовые спирты /65 - 67/ и т.п. Интересно отметить, что выход аминоацетиленовых спиртов зависит от pH среды аминометилирования ацетиленовых спиртов. Наилучший выход достигнут при pH 3,0 ÷ 6,8 /56, 68/.

I.I.4. Реакции замещения

Хорошо разработано аминирование галогенпроизводных ацетиленов и п-толуол- или бензосульф^лонатов ацетиленовых спиртов. Таким путем получен ряд третичных и вторичных аминоацетиленов /II, 69, 70/. Особое внимание уделено получению первичных ацетиленовых аминов действием на уротропиновые соли ацетиленгалогенидов или тозилатов ацетиленовых спиртов соляной кислотой /II, 71 - 73/. Такой окольный путь необходим, ибо непосредственная обработка ацетиленгалогенидов аммиаком приводит к трудно разделяемой смеси первичных, вторичных и третичных аминов. Интересно, что в реакциях бромалленов (XIII) с аминами одновременно с замещением атома брома на аминогруппу протекает ацетилен-алленовая перегруппировка.



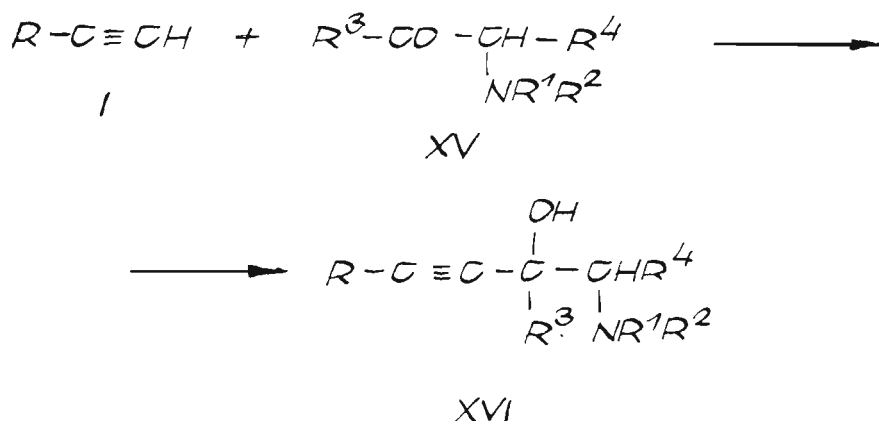
В результате этого образуются аминоацетилены с терминальной ацетиленовой группой /74/ (XIV).

I.I.5. Реакции преобразования функциональных групп

Сравнительно мало для получения аминоацетиленов используются превращения других азотсодержащих функциональных групп в аминогруппу. Известно, что нитроацетилены можно восстановить в аминоацетилены цинковой пылью /75, 76/. К аминоацетиленам приводит восстановление амидов ацетиленовых карбоновых кислот алюмогидридом лития /77/ и также разложение азидов ацетиленовых карбоновых кислот по Курциусу /77/.

I.I.6. Специальные методы получения ацетиленовых аминоспиртов

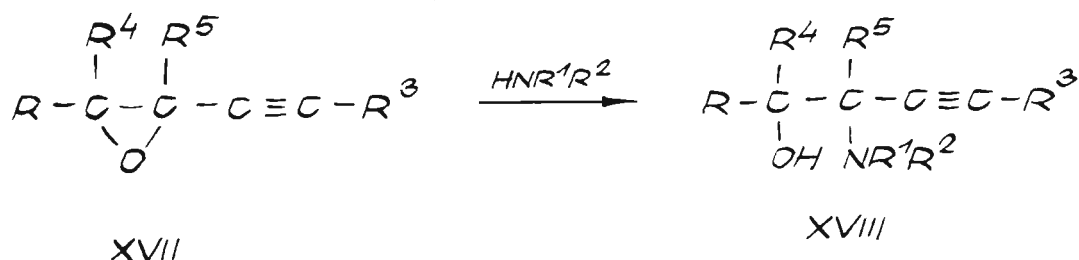
Часто аминоацетиленовые спирты (XVI) получают по методу Фаворского действием на ацетилен или монозамещенный ацетилен карбонильным соединением (XV) в присутствии сильных щелочей /78/.



Аминогруппу могут содержать оба партнера реакции. Из аминокарбонильных соединений чаще всего используют α -аминокетоны (XV) /79 - 81/. Показано, что β -аминокетоны в условиях реакции енолизуются /80/, и ацетиленовые аминоспирты при этом уже не образуются. Аминоацетилены с карбонильными соединениями реагируют легче самих ацетиленов /12, 65, 82/.

Например, ацетиленовые аминоспирты с удовлетворительным выходом получают в реакции диалкиламинопропинов с альдегидами в присутствии карбоната кальция /82/. Реакции между аминоацетиленами и аминокетонами приводят к диаминоацетиленовым спиртам /16/.

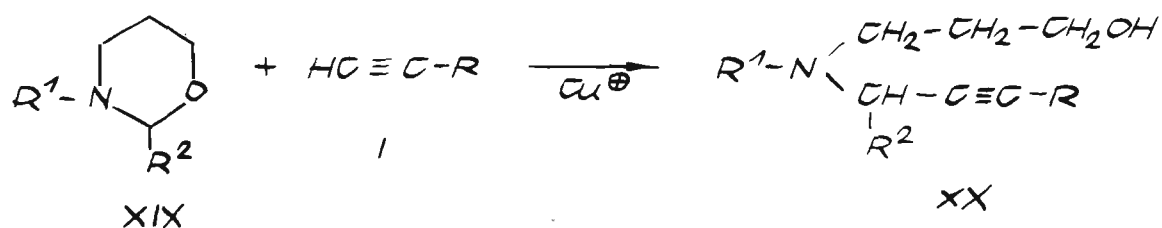
К аминоацетиленовым спиртам (XVIII) приводит также раскрытие ацетиленовых и винилацетиленовых окисей (XVII) аммиаком и аминами /83-93/.



При этом соблюдается правило Красуского - рвется связь между наиболее гидrogenизированным углеродным и кислородным атомами. Это легко объяснить, ибо на углеродном атоме, имеющем наибольшее число алкильных заместителей, электронная плотность выше, чем на наиболее гидrogenизированном угле-

родном атоме. Следовательно, нуклеофильный реагент предпочтительно атакует последний. Интересно отметить, что α -ацетиленовые окиси раскрываются легче насыщенных. Еще легче раскрывают окисный цикл винилацетиленовые окиси, что можно объяснить большей поляризуемостью сопряженной системы /84/. Авторы метода предлагают тщательно разработанные способы синтеза, как α -, так и β -ацетиленовых окисей /85, 90, 92/. Раскрытием окисей впервые получены кремний содержащие аминокетиленовые спирты /89/. Менее гладко протекает раскрытие насыщенных окисей аминокетиленами /91/, ибо насыщенные окиси вообще раскрываются труднее ненасыщенных.

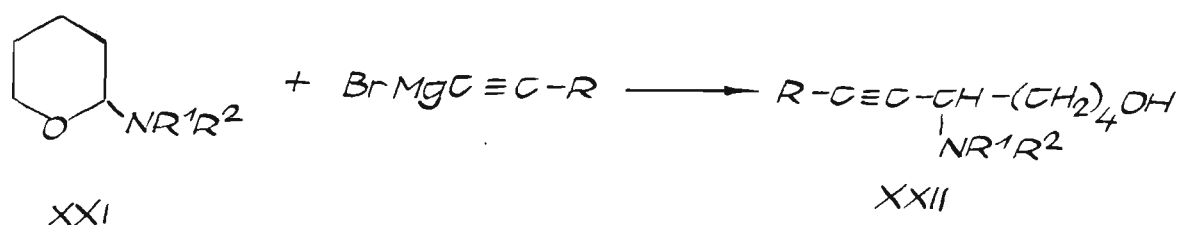
Взаимодействие циклических аминоэфиров с ацетиленами в присутствии катализатора также приводит к аминокетилспиртам ацетиленового ряда. В первом варианте этой реакции в качестве циклического аминоэфира использованы 3-замещенные тетрагидро-1,3-оксазины (XIX), которые с ацетиленами образуют ацетиленовые аминокетилпропанола (XX).



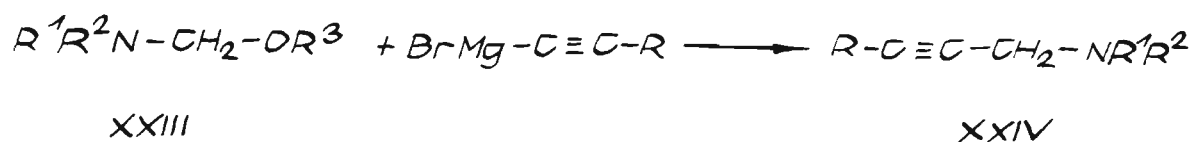
Реакцию проводят в диоксане или диметилформамиде при комнатной температуре в присутствии хлорида одновалентной меди

/94, 95/.

Существует видоизменение этого метода /96/, отличающееся тем, что вместо ацетилена используют его броммагниевое производное и в качестве циклического эфира 2-диалкиламинотетрагидропиран (XXI).



В этих реакциях существенно то, что кислородный атом должен быть включен в цикл. Нециклические аминоэфиры (XXIII) или аминоэфиры, включающие в цикл лишь атом азота, с броммагниевыми производными ацетиленов образуют только аминометильные ацетилены (XXIV) /97/.



Несмотря на то, что авторами этого метода разработан удобный способ получения циклических аминоэфиров /95/, реакции взаимодействия циклических аминоэфиров с ацетиленами еще не нашли широкого применения в связи с ограниченным ассортиментом циклических аминоэфиров.

1.1.7. Специальные методы получения аминокетеновых эфиров

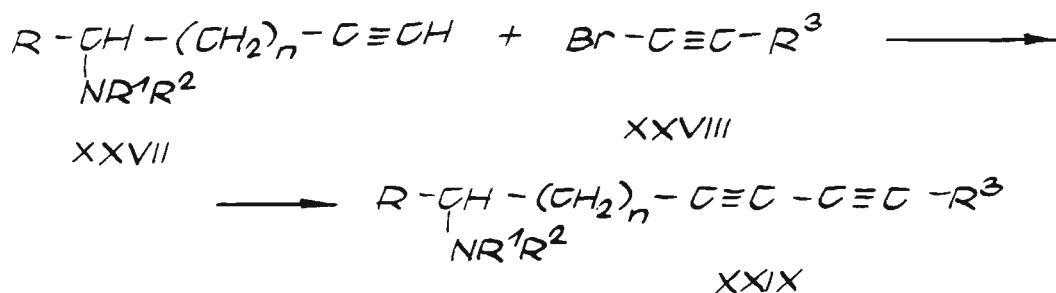
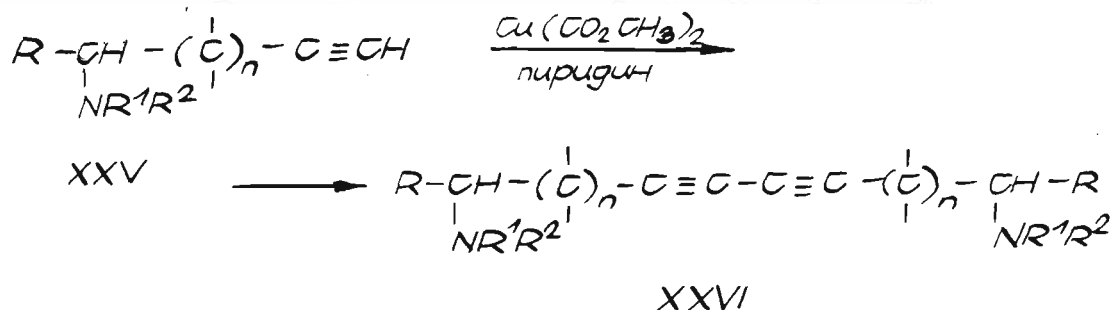
Аминокетеновые простые эфиры образуются в реакциях аминокетилгалогенидов и кетеновых спиртов в присутствии щелочи /98/ или аминоспиртов и кетеновых галогенпроизводных /99/. Заманчива непосредственная этерификация аминокетеновых спиртов. Хотя такая реакция осуществлена /57/, часто ее сопровождают нежелательные побочные процессы. Присоединение аминоспиртов к диакетилену приводит к аминокетеновым эфирам, в которых тройная связь сопряжена с двойной /100, 101/.

1.1.8. Специальные методы получения аминокетеновых кислот и их производных

Кроме способа получения, заключающегося в действии углекислого газа на металлические производные аминокетеновых, о чем говорилось выше, аминокетеновые карбоновые кислоты получают окислением первичных аминокетеновых спиртов или аминированием галогеналкилацетиленкарбоновых кислот /12, 46/. Сложные эфиры этих кислот получают действием кислот на спирты в присутствии минеральных кислот /12, 46/.

1.1.9. Получение аминоди- и аминополиацетиленов

Диацетиленовые амины в подавляющем большинстве случаев получают из монозамещенных аминоацетиленов (XXV). Для получения симметричных диаминодиацетиленов (XXVI) применяют окислительную конденсацию Глязера /43, 61, 102, 103/.



Однако, более перспективна конденсация Кадью-Ходкевича. Преимущество этой реакции /102, 104/ заключается в том, что она позволяет получить различные несимметричные ди- и полиацетиленовые аминосоединения (XXIX). В реакцию вводят один компонент в виде терминального ацетиленового соединения (XXVII), а второй - в виде бромпроизводного ацетиленового углерода (XXVIII). В качестве катализатора применяют хлорид одновалентной меди. Метод позволяет получить самые разнообразные ди- и полиацетиленовые аминосоединения -

спирты, простые и сложные эфиры, кислоты, амиды кислот и т.д. /12, 43, 59, 102, 104, 129 /.

1.2. Физические и физико-химические свойства аминоацетиленов

Аминоацетилены являются жидкостями или твердыми веществами в зависимости от их молекулярного веса. Как амины они имеют основной характер. Существует определенное взаимное влияние между тройной связью и аминогруппой, особенно в α -аминоацетиленах. Предполагается, что оно носит индуктивный характер. Это наглядно видно при сравнении основности аминоацетиленов /42, 43, 105/. Наименьшую основность имеют α -аминоацетилены, и влияние тройной связи полностью исчезает, если ее от аминогруппы отделяют четыре и более атомов углерода. Разность между основностями α - и δ -аминоацетиленов составляет 1,5 - 2,1 рК единиц. Такая же картина видна при сравнении основности α -ацетиленовых и предельных аминов. Следовательно, реакционная способность аминогруппы в α -, β - и γ -аминоацетиленах должна быть занижена по сравнению с предельными аминами. То же относится к реакционной способности тройной связи в реакциях электрофильного присоединения.

Инфракрасные спектры поглощения аминоацетиленов не отличаются от спектров ацетиленов. Дизамещенные аминоацетилены

имеют характерные полосы поглощения $\nu_{C\equiv C}$ в интервале 2260–2200 см^{-1} , а монозамещенные — $\nu_{C\equiv C}$ в интервале 2140–2100 см^{-1} и ν_{C-H} около 3300 см^{-1} . Если же аминоацетиленовая группа включена в общую сопряженную систему, то наблюдаются обычное влияние сопряжения на характер ИК спектра /47, 106–108/; некоторое смещение в сторону более низких частот. Введение диалкиламиногруппы в сопряженную виниловую систему вызывает в электронных спектрах таких аминоацетиленов заметное смещение К полосы в длинноволновую область /108/.

1.3. Химические свойства аминоацетиленов

Аминоацетиленам характерны химические свойства как ацетиленов, так и аминов. Кроме того, они имеют некоторые свойства, характерные только аминоацетиленовой системе.

1.3.1. Гидрирование

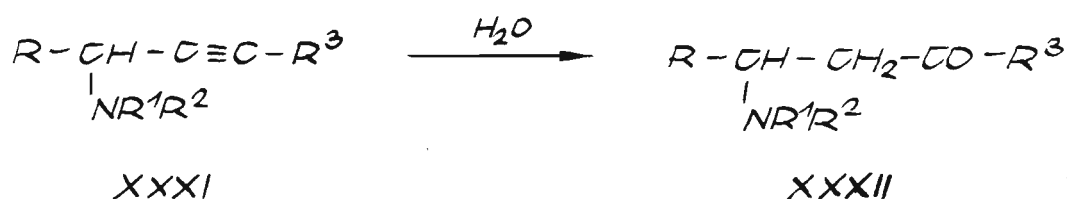
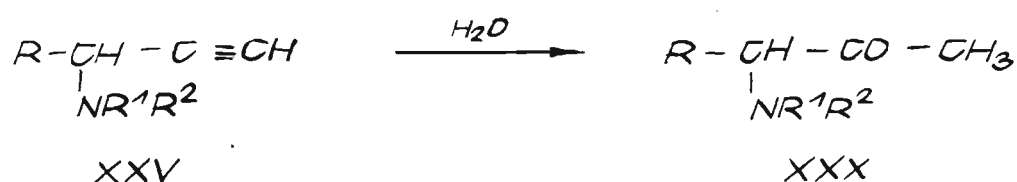
Наиболее широко изучено каталитическое гидрирование аминоацетиленов, приводящее к этиленовым и насыщенным аминам. Гидрирование аминоацетиленов в присутствии 5% палладия на сульфате бария ведет к аминоэтиленам /109, 110/. Обычно это цис-этилены /110/, однако, имеются указания, что так можно получать транс-этиленовые амины /109/. Катализатор палладий на карбонате кальция в присутствии ингибиторов

солей элементов II и III групп позволяет получить цис-аминоэтилены /III, II2/. К тому же приводит применение палладия на активированной окиси алюминия /I2, 46/. В результате гидрирования солей аминокетиленов или галогенидов четырехзамещенного аммония в присутствии скелетного никеля образуются этиленовые аминопредельные. Гидрирование оснований аминокетиленов в присутствии скелетного никеля завершается образованием насыщенных аминов /I2, 60, 64, 67, II3 - II6/. Селективность в процессе гидрирования можно объяснить тем, что по-видимому, галоген-анион является слабым ядом катализатора. К предельным аминам приводит также гидрирование аминокетиленов в присутствии платиновых катализаторов /25 - 28, 33, II2, II4, II7-II20/.

Меньше внимания уделено химическим методам гидрирования, хотя часто они не могут быть заменены каталитическими. Гидрирование аминокетиленов при помощи натрия в жидком аммиаке дает исключительно транс-аминоэтилены высокой степени чистоты /I2, II0/. Несмотря на то, что в литературе существуют мнения, что ни борогидрид натрия, /9I/ ни алюмогидрид лития /77, 9I, I2I/ не затрагивают ацетиленовую тройную связь, Либману и Кузнецову /II2/ удалось кипячением аминокетиленов с алюмогидридом лития в диоксане гидрировать аминокетилены до транс-аминоэтиленов.

1.3.2. Гидратация

Гидратацию тройной связи в аминокетиленах чаще всего проводят в кислой среде в присутствии каталитических количеств солей ртути. Гидратация аминокетиленов с терминальной ацетиленовой группой (XXV) дает α -аминокетоны (XXX) /17, 70, 122/, а дизамещенные α -аминокетилены (XXXI) в результате гидратации обычно образуют β -аминокетоны (XXXII) /25, 26, 28, 113/.



В α -аминокетиленах, содержащих третичную гидроксильную или алкоксигруппу гидратацию часто сопровождает отщепление соответственно воды или спирта /25, 26/. Это не наблюдают в случаях первичных или вторичных окси- и алкоксигрупп.

Аминокетилены, особенно α -аминокетилены, гидратируются труднее ацетиленов или вообще не гидратируются. Это наглядно показано на примере α -аминодиацетиленов /123/, в которых нормально гидратируется лишь та тройная связь, которая отделена от аминогруппы. 1,6-Диаминогексадин-2,4, в котором

аминогруппы находятся в α - и α' -положениях по отношению к диацетиленовой группировке, не удалось гидратировать. /123/

Совершенно по-другому ведут себя аминовинилацетилены. Благодаря общей сопряженной системе аминогруппы и кратных связей, поляризуемость такой молекулы велика и присоединение воды происходит при комнатной температуре в отсутствие катализатора /124/. Повышенная температура и кислая среда вызывают дальнейшие превращения полученного аминовинилкетона - отщепление аминогруппы и циклизацию промежуточного ацетоуксусного альдегида в 1,3,5-триацетилбензол.

Поэтому присоединение водного амина к диацетиленам часто завершалось получением 1,3,5-триацетилбензолов /36/, ибо промежуточный аминовинилацетилен в условиях реакции гидратируется, отщепляет аминогруппу и циклизуется. Подобная реакция лежит в основе способа получения β -кетоальдегидов из диацетиленов /125/.

Гидратацию *N*-ациламиноацетиленов предложено осуществлять в водно-спиртовом или диметилформамидном растворе в присутствии нитрата серебра /126/. Однако, в этом случае гидратация протекает неизбирательно - образуются как α -, так и β -аминокетоны. Авторы утверждают, что гидратацию катализируют также соли других металлов - меди, железа и др. и подробно обсуждают механизм реакции. К сожалению, такой способ гидратации не распространен, и поэтому трудно судить о пределах его применимости.

1.3.3. Окисление

Об окислении аминокетиленов сравнительно мало известно. Указано /22, 28/, что под действием такого сильного окислителя как перманганата калия в нейтральной среде происходит разрыв молекулы по месту тройной связи с образованием двух кислот (одна из них - аминокислота). Окисление используют для доказательства места тройной связи в молекуле.

1.3.4. Галогенирование и образование солей

Аминокетилены присоединяют галогены к тройной связи. Эту реакцию легко остановить после присоединения одной молекулы галогена на стадии образования дигалогенаминокетиленов /127/.

Как основания аминокетилены образуют соли с органическими и неорганическими кислотами - хлориды, сульфаты, оксалаты, малеаты, пикраты и т.д. Соли обычно являются высокоплавкими стабильными веществами, которые хорошо растворяются в воде.

1.3.5. Алкилирование и ацилирование

Как амины аминокетилены алкилируются по азоту. Алкилирование первичных и вторичных аминокетиленов проводят формальдегидом и муравьиной кислотой /128/, алкилпаратолу-

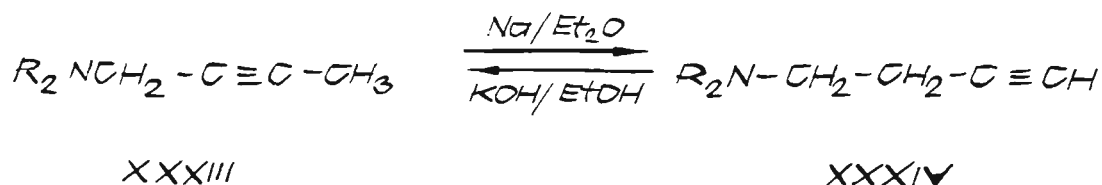
олсульфонатами /I28, I29/ или алкилгалогенидами /I28/.

Алкилирование третичных аминоацетиленов в соответствующие четырехзамещенные соли аммония проводят исключительно алкилгалогенидами /II, I2, II0/. Ацилируют первичные и вторичные аминоацетилены обычно ангидридами кислот /I29, I30/. Для ацетилирования применим также кетен /I30/.

1.3.6. Изомеризация

Аминоацетиленовым системам свойственны реакции изомеризации. Аминоацетилены легко перевести в аминобутадиены-1,3. Так, 3-диалкиламинобутин-1 был превращен в 3-диалкиламинобутадиен-1,3 нагреванием первого в фарфоровой трубе в течении часа при температуре 250-255° /I7/. Подобный результат дает изомеризация в присутствии активированной гидрокиси железа или окиси алюминия /I31/. Недавно осуществлена изомеризация аминоацетиленов в аминобутадиены-1,3 в присутствии третичного бутилата калия /I32/.

Другой вид изомеризации аминоацетиленов заключается в миграции тройной связи. Под действием натрия в эфире тройная связь дизамещенных ацетиленов (XXXIII) мигрирует в терминальное положение.



Интересно, что аминогруппа облегчает эту изомеризацию по сравнению с самими ацетиленами /133, 134/. Аминогруппа облегчает и противоположную изомеризацию — миграцию тройной связи аминоацетиленов с терминальной тройной связью (XXXIV) в дизамещенное состояние под действием спиртового раствора едкого кали. Так, для превращения бутин-1 в бутин-2 требуется нагревание в течении 16 часов при 170° , но для превращения 4-диэтиламинобутин-1 в 1-диэтиламинобутин-2 понадобилось нагревание всего лишь в течении 3 часов при 95° /133, 134/.

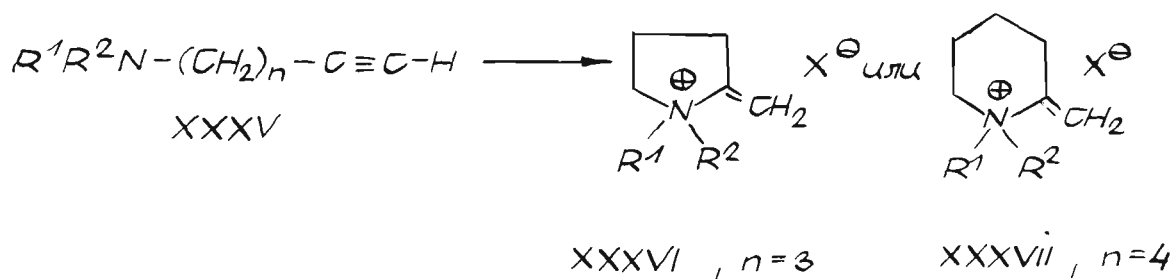
Третий вид изомеризации аминоацетиленов заключается в превращении их в кумулированные аминоалленовые системы. Так, в ходе присоединения аминов к винилацетиленовым системам наряду с аминоацетиленами образуются аминоаллены /22, 23, 25-28, 135/. Авторы показали, что происходит 1,4-присоединение к сопряженной винилацетиленовой системе с образованием аминоаллена. Последний в условиях реакции под влиянием избытка амина изомеризуется в α -аминоацетилен, что подтверждено специально поставленными опытами. Эта перегруппировка протекает очень легко, даже при хроматографическом разделении аминоацетиленов и аминоалленов на окиси алюминия.

К еще более интересным кумулированным системам приводит ацетилен-аллен-кумуленовая перегруппировка при замене атома галогена на аминогруппу в хлористых винилацетиленов с атомом хлора в α -положении к тройной связи /119, 120, 136 - 138/.

Наряду с соответствующими аминоацетиленами образуются 1,2,3-триеновые системы, содержащие аминогруппу в различных местах молекулы. К сожалению, эти кумуленовые амины весьма нестабильны - они полимеризуются в течении нескольких часов, и поэтому работа с ними затруднительна.

1.3.7. Циклизации

Аминоацетилены легко образуют циклические соединения вследствие внутримолекулярной циклизации. Если аминогруппа в молекуле находится в γ - или δ -положении по отношению к тройной связи, то циклизация легко происходит за счет присоединения аминогруппы к ацетиленовой тройной связи. Таким путем получены α -метиленипирролидины (XXXVI) и α -метиленипиперидины (XXXVII) /139/.



Эта циклизация лежит в основе синтеза замещенных пиперазинов /140/, ибо восстановление α -метилленовой группы до метильной легко осуществимо.

Очень часто в образовании циклов кроме тройной связи и аминогруппы принимают участие функциональные группы. Так, нагревание α -окси- β -аминоацетиленов при высоких температурах приводит к образованию пиррольного цикла /83, 84, 86 - 89/. Наряду с пирролами образуются аминциклопентадиены, выход которых возрастает с увеличением алкильных групп у азота /87, 90, 141, 142/.

1.4. Фармакологические свойства аминоацетиленов

Спектр фармакологической активности аминоацетиленов обширен. Однако, имеющиеся данные по этому вопросу в известной степени носят субъективный характер, ибо отдельные авторы задались целью получить фармакологическую активность только в определенном направлении. Неизвестны обобщающие работы по всестороннему и целенаправленному изучению фармакологических свойств аминоацетиленов.

Наиболее обстоятельно изучена мускариноподобная активность аминоацетиленов /143 - 146/. Особую известность завоевали 1,4-дипирролидинобутин-2 ("треморин") и 1-(α -пирролидоно)-4-пирролидинобутин-2 ("оксотреморин"). Эффекты, вызванные этими препаратами, напоминают эффекты болезни Паркинсона. Они блокируются лекарственными препаратами, применяемыми при лечении болезни Паркинсона. Введение в пирролидоновое кольцо второй карбонильной группы /147/ или замена пирролидиниевого кольца другой функциональной

группой, например, алкоксигруппой /148/, изменяют фармакологическую активность этих веществ в противоположную сторону — они становятся антагонистами треморина и оксотреморина. Поэтому можно ожидать, что эти исследования приведут к эффективным лекарственным препаратам для лечения болезни Паркинсона.

Многие аминокетилены, диаминокетилены и ацетиленовые аминоспирты являются гипотензивными агентами /149 - 154/. Интересно отметить, что введение в молекулу аминокетилена атома галогена у концевой ацетиленовой углерода заметно усиливает гипотензивную активность /155/.

Среди диаминокетиленов и аминокетиленовых спиртов найдены вещества с противораковой активностью /156/. Имеются сведения, что аминокетилены проявляют свойства местных анестетиков /157/ и анальгетиков /158/. Они являются также ингибиторами моноаминоксидаз /159, 160/. В ряду диаминокетиленов найдены ингибиторы роста /161/. По патентным данным /162/ амино- и диаминокетилены обладают бактерицидной, фунгицидной и гербицидной активностью; однако, имеется указание, что фунгицидная активность аминокетиленов слаба /163/.

2. АЦЕТИЛЕНОВЫЕ КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

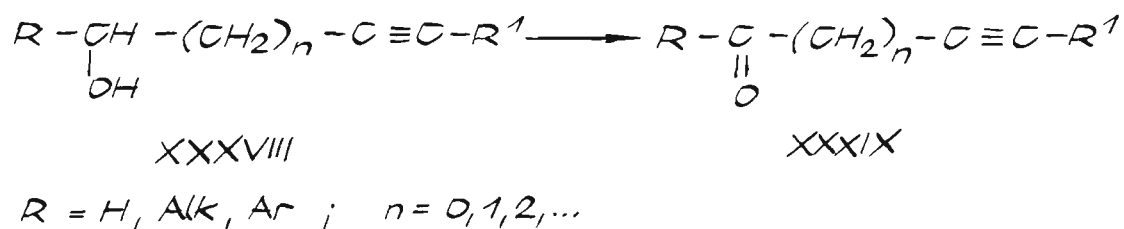
Сочетание в молекуле ацетиленовых карбонильных соединений тройной связи и карбонильной группы делает их важным и весьма реакционноспособным сырьем для органического синтеза. Особенно это относится к α -ацетиленовым кетонам и альдегидам, реакционная способность которых увеличена ввиду взаимного влияния карбонильной группы и тройной связи. Для синтетических целей наиболее перспективны реакции присоединения к тройной связи и различные циклизации ацетиленовых карбонильных соединений. Так как литературные данные по химии ацетиленовых карбонильных соединений не обобщены в обзорных статьях, в данной главе вкратце рассмотрено современное состояние этого интересного раздела химии карбонильных соединений.

2.1. Способы получения ацетиленовых карбонильных соединений

2.1.1. Окисление ацетиленовых углеводородов и их производных

Для получения ацетиленовых альдегидов и кетонов наиболее широко использована реакция окисления. Чаще всего

соответствующие ацетиленовые спирты (XXXVIII) окисляют в альдегиды или кетоны (XXXIX) /164 - 195/.

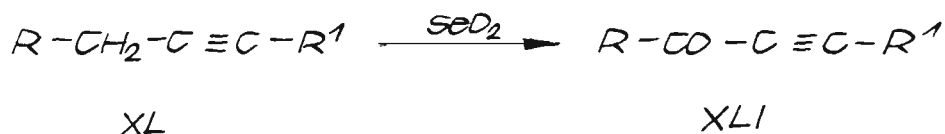


Из применяемых окислителей наибольшей популярностью пользуется хромовый ангидрид /164 - 178/ как в сернокислой, так и уксуснокислой среде. Реакцию проводят при комнатной температуре. Часто к реакционной смеси для улучшения растворимости окисляемого вещества добавляют ацетон /165, 166, 169/. Легче других окисляются α -ацетиленовые спирты, по-видимому, благодаря сопряжению гидроксильной группы с тройной связью. Если ацетиленовый спирт не устойчив в кислой среде, то для окисления успешно используют пиридиновый комплекс хромового ангидрида /177/. Однако, для окисления таких веществ более удобен нейтральный окислитель - активированная двуокись марганца /177, 179 - 190/, и окисление проводят в таких растворителях как хлороформ, бензол, ацетон, эфир. Для окисления гидроксильной группы в ацетиленовых спиртах редко используют такие окислители, как бихромат калия /191/ или перекись водорода /192/.

Существует способ электрохимического окисления ацетиленовых спиртов /193/. Показана также возможность катали-

тической дегидрогенизации ацетиленовых гликолей в паровой фазе при температуре 200 - 400° /196/. В качестве катализаторов использовались серная и фосфорная кислоты, алюминий, кремний, торий, хром и т.д.

К α -ацетиленовым кетонам приводит окисление метиленовой группы, активированной тройной связью, в кетонную при помощи двуокиси селена /190, 193, 194/.



Однако, этот метод еще не нашел широкого применения.

Было изучено непосредственное окисление алкинов до ацетиленовых карбонильных соединений в паровой фазе /197/. Однако, ацетиленовые карбонильные соединения в этих реакциях получаются редко. Для достижения удовлетворительного выхода требуется катализатор молибдат висмута.

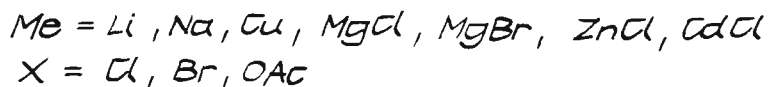
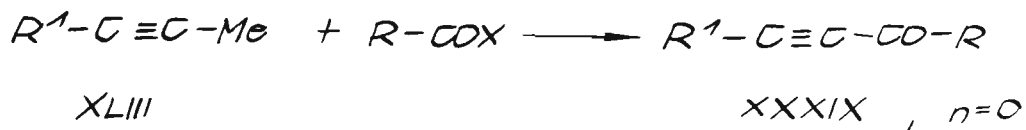
К α -ацетиленовым кетонам приводит также окисление перекисью водорода α -винилацетиленов /XLII/.



ибо двойная связь окисляется легче тройной /198/.

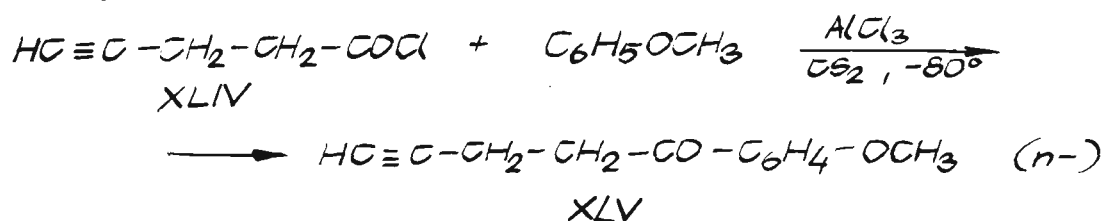
2.1.2. Ацилирование металлоацетиленидов

Для получения α -ацетиленовых кетонов широко используют ацилирование ангидридами или галогенангидридами кислот металлоацетиленидов (XLIII) /199 - 215/.

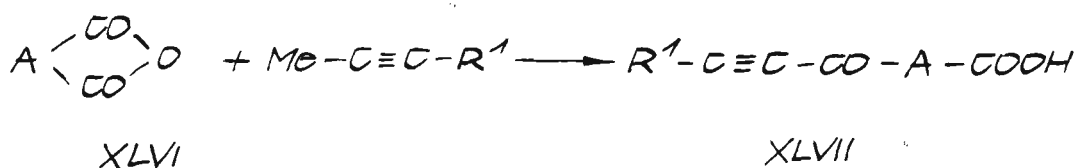


Обычно применяют ацетилениды лития /199/, натрия /178, 200 - 202/, меди /202/ и даже серебра /204/ при условии их растворимости в реакционной среде. Очень часто ацетилированию подвергают галогенмагниевые /205 - 209/, галогенцинк-/210/ и галогенкадмиевые /211, 212/ производные ацетиленов. Считают, что применение галогенцинк- и галогенкадмиевых производных ацетиленов дает наивысший выход ацетиленовых кетонов (до 70%). Следует помнить, что конечные продукты реакции ацилирования - ацетиленовые кетоны сами легко реагируют с металлоорганическими соединениями. Устранению этой нежелательной побочной реакции способствует применение производных кадмия и цинка. В работе с магниевыми производными советуют пользоваться избытком ацилирующего агента и добавлять металлоорганическое соединение к нему, а не наоборот.

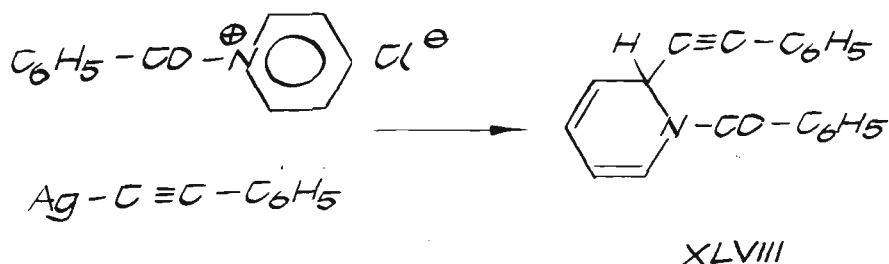
Использование в качестве ацилирующих агентов галогенангидридов ацетиленовых карбоновых кислот расширяет этот метод и позволяет получить кроме α -ацетиленовых кетонов также β , γ , δ и т.д. ацетиленовые кетоны. Так, ацилированием по Фриделю-Крафтсу анизол хлоридом пентин-4-овой кислоты (XLIY) /2I2/ был получен соответствующий ацетиленовый кетон (XLV).



Ацилирование ацетиленидов металлов ангидридами циклических дикарбоновых кислот (XLVI) приводит к ацетиленовым кетокарбоновым кислотам (XLVII) /2I3, 2I4/.



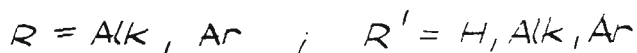
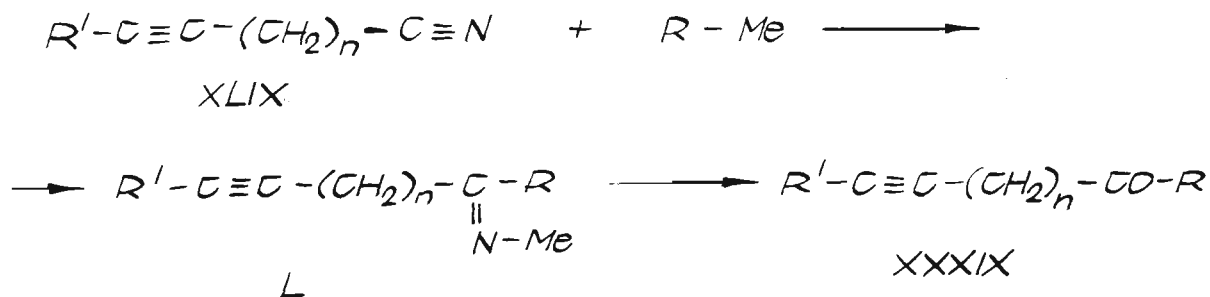
При ацилировании применяют различные растворители: эфир, бензол, тетрагидрофуран и т.д., кроме пиридина. Было обнаружено, что в пиридине протекает нежелательная побочная реакция /2I5/. Благодаря слабой нуклеофильности ацетиленида серебра и сильной электрофильности соли ацилпиридиния этилируется сам пиридин с образованием α -ацетиленового производного (XLVIII).



Для получения α -ацетиленовых кетонов применялась также реакция галогенмагниевых производных ацетиленов с эфирами кислот /216/.

2.1.3. Реакции металлоорганических соединений с нитрилами ацетиленовых соединений

Нитрилы, содержащие ацетиленовую группировку, реагируют с литий- или галогенмагниорганическими соединениями /217 - 219/, и после гидролиза продуктов присоединения к $\text{C}\equiv\text{N}$ связи (L) образуются ацетиленовые кетоны (XXXIX). Метод перспективен, ибо позволяет получить β - , γ - , δ - и т.д. ацетиленовые кетоны.



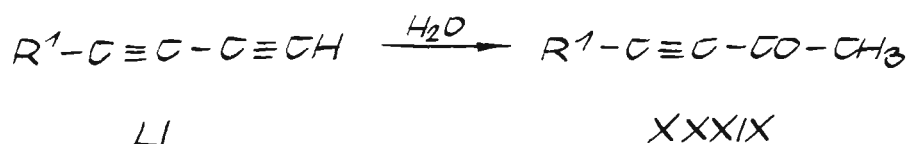
Широкому распространению этого метода препятствует необходимость предотвращения реакции металлоорганических соединений с образующимися ацетиленовыми кетонами.

2.1.4. Отщепление галогенводородов

Широко известный способ получения ацетиленов отщеплением галогенводородов в химии ацетиленовых кетонов применяется очень редко /220/, возможно из-за нестабильности ацетиленовых кетонов по отношению к сильным нуклеофильным агентам.

2.1.5. Селективная гидратация полиацетиленов

К ацетиленовым кетонам приводит частичная гидратация ди- или полиацетиленов /221, 222/. Показано, что в сопряженных монозамещенных диацетиленах (LI) легче гидратируется терминальная тройная связь, что позволяет получать α -ацетиленовые кетоны.

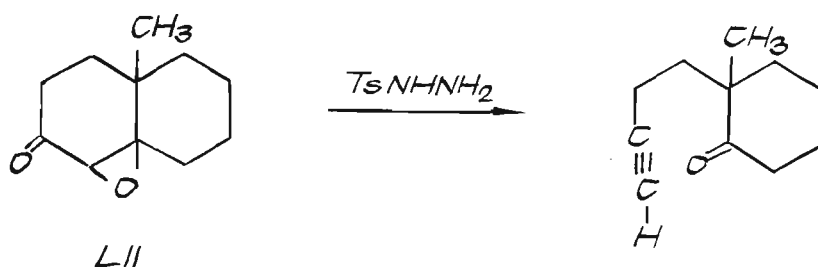


Осуществлена также селективная гидратация несопряженных диацетиленов до ацетиленовых кетонов /222/.

2.1.6. Разложение циклических

α, β - эпосикетонов

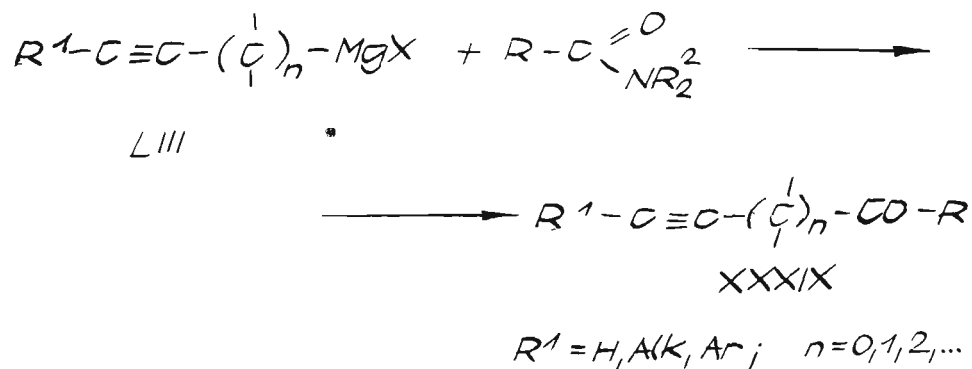
Недавно было показано, что циклические α, β -эпосикетоны (LII) под действием *p*-толуолсульфогидразида разлагаются с образованием ацетиленовых кетонов.



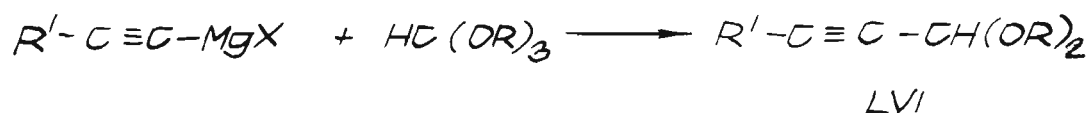
Разложению подвергнуты эпосикетоны весьма сложного строения, давая таким образом трудно доступные ацетиленовые кетоны /223, 224/.

2.1.7. Взаимодействие галогенмагниевых производных ацетиленового ряда с диалкиламидами и ортоэфирами кислот

Галогенмагниевые производные ацетиленов (LIII) реагируют с диалкиламидами кислот с образованием ацетиленовых карбонильных соединений /225, 226/



Применение диметилформамида позволяет получать ацетиленовые альдегиды /226/. Ацетали и кетали соответственно ацетиленовых альдегидов и кетонов (LVI) получают с хорошим выходом в реакциях ацетиленовых галогенмагниевых соединений с ортомуравьиными /227/ или ортоугольными /228/ эфирами. Так получают ацеталь пропаргилового альдегида и его гомологи (LVI).

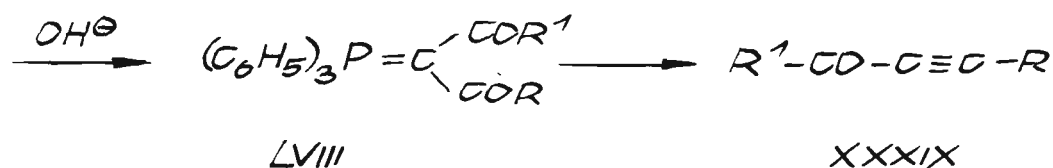
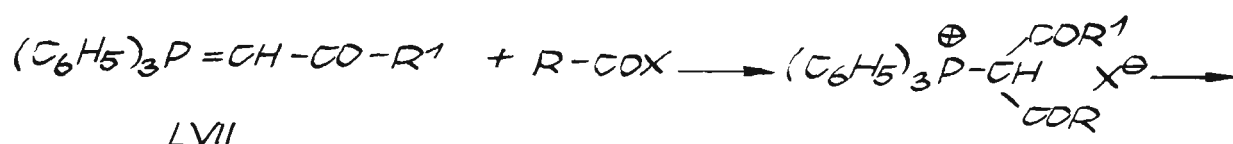


Недавно было показано, что не обязательно отдельно готовить галогенмагниевые производные ацетиленов. С ортоэфирами реагируют **семь** ацетилены в присутствии катализатора иодистого цинка /229/.

2.1.8. Реакции фосфоранов с ангидридами или галогенангидридами кислот

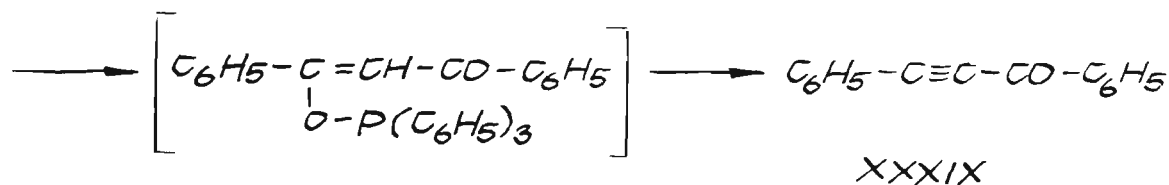
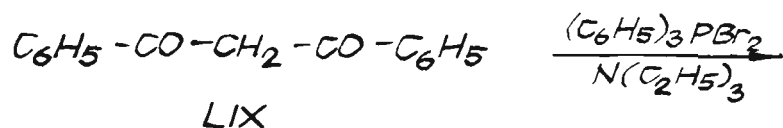
Фосфораны, стабилизированные карбонильной группой (LII), ацилируются ангидридами или галогенангидридами кислот с образованием после пиролиза продуктов ацилирования (LIII)

ацетиленовых кетонов (XXXIX, n=0) /230/.

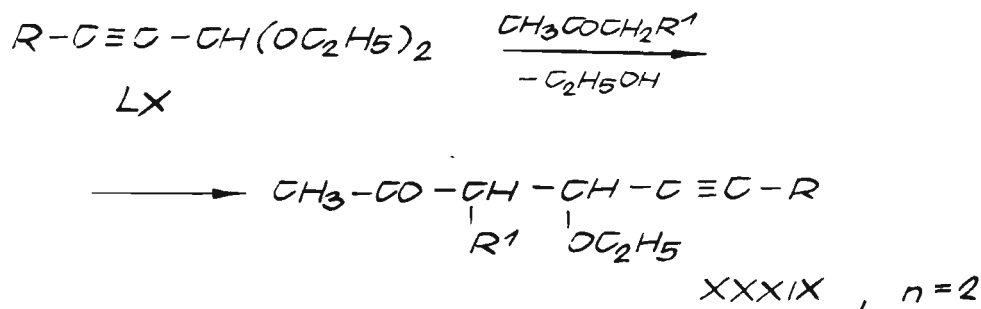


2.1.9. Получение из соединений с активной метиленовой группой

Для получения ацетиленовых кетонов используют соединения, содержащие активные метиленовые группы. Так, недавно было показано, что α -ацетиленовые кетоны можно получить в результате реакции β -дикетонов (LIX) с $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PBr}_2$ в присутствии триэтиламина /231/.



К γ -ацетиленовым кетонам (XXXIX, $n=2$) приводит реакция ацеталей α -ацетиленовых альдегидов (LX) с соединениями, содержащими активную метиленовую группу - кетонами, дикетонами и т.д. /232/.



Разумеется, учитывая трудности в синтезе ацеталей ацетиленовых альдегидов, этот способ стоит использовать только в тех случаях, когда данное соединение иначе нельзя приготовить.

2.1.10. Выделение из природных соединений

Наконец, ацетиленовые и полиацетиленовые альдегиды и кетоны встречаются в природе. Они изолированы из растений /233 - 236/ или же получены биохимическими методами /237/.

2.2. Физические и физико-химические свойства ацетиленовых карбонильных соединений

Ацетиленовые карбонильные соединения в зависимости от молекулярного веса являются жидкостями или твердыми веществами.

В ИК спектрах поглощения их наблюдают характерные полосы поглощения как карбонильной группы, так и тройной связи. Лишь в α -ацетиленовых карбонильных соединениях спектроскопические данные свидетельствуют о наличии сопряжения карбонильной группы с тройной связью /160, 183, 185, 187, 238 - 240/. При помощи ИК спектроскопии доказано существование межмолекулярной водородной связи между ацетиленовым водородным атомом и кислородным атомом карбонильной группы /241, 242/. В УФ спектрах поглощения при переходе от α -этиленовых к α -ацетиленовым карбонильным соединениям наблюдают небольшой гипсохромный сдвиг главного максимума (на 5 - 15 нм) /166, 240, 243/. Введение в сопряженную α -ацетиленкарбонильную систему еще ароматической группы вызывает bathochromный сдвиг основного максимума /243/.

2.3. Химические свойства ацетиленовых карбонильных соединений

2.3.1. Присоединение азотсодержащих оснований к тройной связи

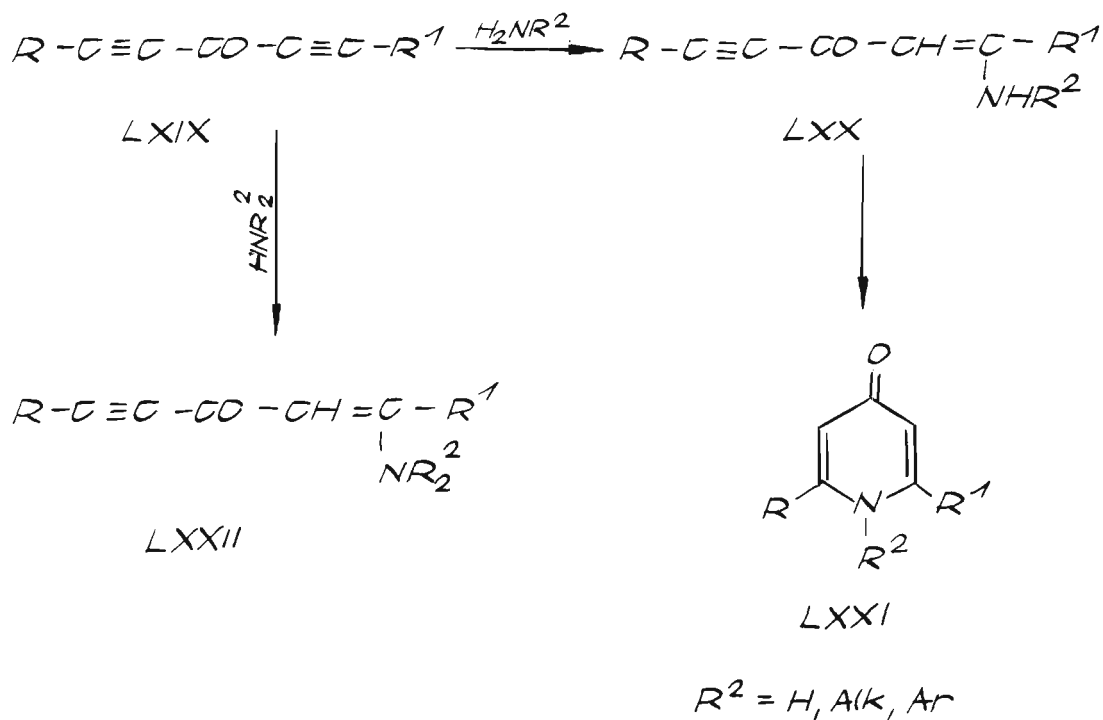
Подробнее всего изучены реакции ацетиленовых карбонильных соединений с азотсодержащими основаниями - аминами, гидразинами, гидроксиламином и т.д. Центром атаки нуклеофильного агента в α -ацетиленовых карбонильных соединениях является тройная связь, к ней происходит присоединение

нуклеофильных реагентов. Так, α -ацетиленовые кетоны (XXXIX) с аммиаком, первичными и вторичными аминами образуют β -аминовинилкетоны (LXI, LXII, LXIII), соответственно /168, 178, 244 - 248/, ибо нуклеофильный реагент атакует более положительный β -углеродный атом. Аналогично аминам реагируют эфиры α -ацетиленовых кетокарбоновых кислот /249/.

α -Ацетиленовые альдегиды с аминами реагируют иначе. Вместе с продуктами присоединения амина к тройной связи (LXV) с первичными аминами образуются также Шиффовы основания (LXIV), что свидетельствует о том, что в этом случае амин атакует второй реакционный центр. β -Аминовинилальдегиды (LXV) в условиях реакции енолизуются с образованием алленовых аминоспиртов (LXVI) (схема 2). Вторичные амины с α -ацетиленовыми альдегидами также реагируют по тройной связи и получившиеся

β -аминовинилальдегиды (LXVII) далее енолизуются в алленовые аминоспирты (LXVIII) /170/. Диацетиленовые кетоны (LXIX) присоединяют амины аналогично моноацетиленовым, только продукты присоединения аммиака и первичных аминов (LXX) внутримолекулярно циклизуются в γ -пиридоны (LXXI) /174, 250-255/.

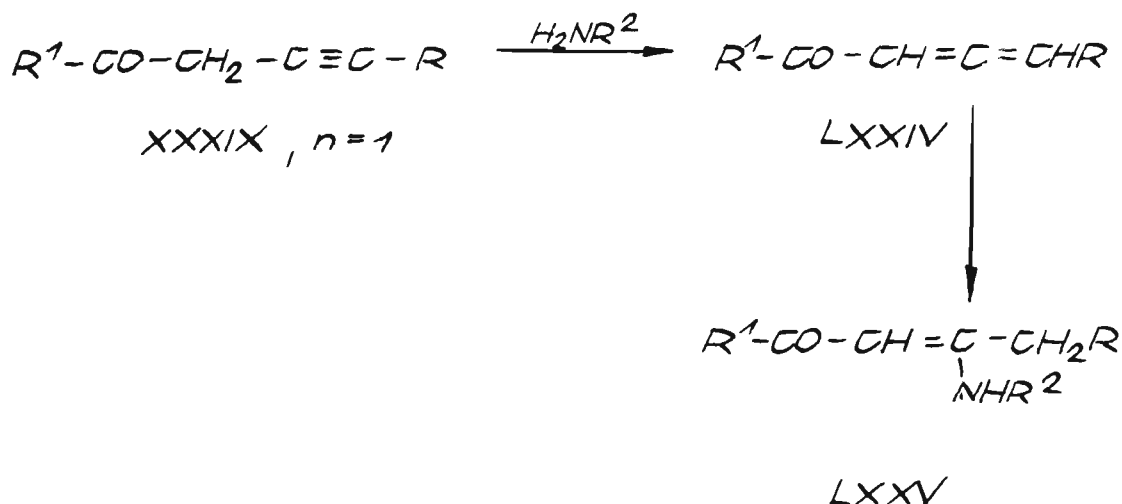
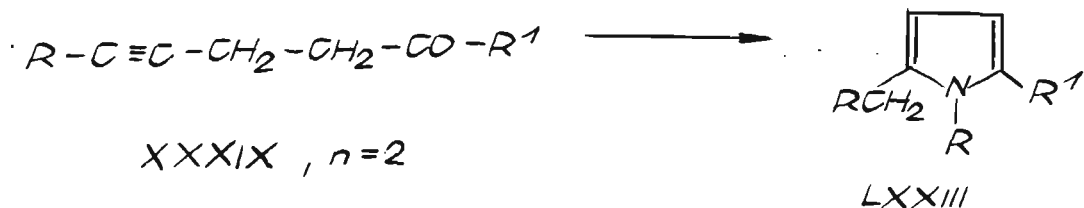
Образование γ -пиридонов протекает так легко, что автор /253/ предлагает использовать эту реакцию для идентификации первичных аминов. β -Аминовинилкетоны (LXXII), получившиеся в реакциях диацетиленовых кетонов со вторичными аминами /174, 250 - 256/, к подобной циклизации не способны.



Имеется очень мало сведений о реакциях β -, γ - и т.д. ацетиленовых кетонов с аминами. Показано, /357/ что γ -ацетиленовые кетоны (XXXIX) в присутствии кислых катализаторов с первичными аминами образуют пирролы (LXXIII).

В таких же условиях β -ацетиленовые кетоны (XXXIX) изомеризуются в алленовые кетоны (XXIU), к которым присоединяются амины с образованием β -аминовинилкетонов (LXXU).

Гидразин и алкилгидразины с α -ацетиленовыми кетонами (XXXIX) образуют β -гидразиновинилкетоны (LXXVI) /165, 168, 258, 259/. Их не всегда удается выделить, ибо аддукты неза-



мещенного гидразина (LXXVI) очень легко циклизуется в пиразолы (LXXVII). Аддукты N-замещенного гидразина (LXXVI) пиразолов не образуют /259/. Аналогично замещенным гидразином реагируют гидразиды кислот /259/. С другой стороны, было показано, /260/ что арилгидразины с электроноакцепторными группами в ароматическом кольце реагируют с карбонильной группой α -ацетиленовых кетонов, давая соответствующие гидразоны (LXXVIII) (схема 2).

Присоединение гидроксилamina к ацетиленовым кетонам тоже протекает с последующей циклизацией /184, 258, 259/. В результате этого получают замещенные изоксазолы (LXXIX). На нескольких примерах показано присоединение гуанидина к

α -ацетиленовым кетонам. Это хороший способ получения 2-аминопиримидинов (LXXX) /244, 258/ (схема 2).

2.3.2. 1,3-Присоединение к тройной связи ацетиленовых карбонильных соединений

Активированная тройная связь α -ацетиленовых кетонов (XXXIX) охотно вступает в реакции с 1,3-биполярными системами. Так, реакция /258/ α -ацетиленовых кетонов с диазометаном приводит к ацилпиразолам (LXXXI). Реакции с N-окисями нитрилов завершаются образованием ацилизоксазолов (LXXXII) /261/. Азотистоводородная кислота с ацетиленовым кетоном не образует /262/ ожидаемых ацилтриазолов (LXXXIII). Вместо них были выделены производные изоксазола (LXXXIV) (схема 2).

2.3.3. Присоединение галогенводородов и галогенов

В результате присоединения галогенводородов к α -ацетиленовым кетонам образуются β -галогенвинилкарбонильные соединения /169, 191, 256, 263 - 267/. Введение в общую сопряженную систему двойной связи не изменяет направления присоединения /169, 191/. Более того, если тройная связь сопряжена с карбонильной группой через двойную, галогенводороды в первую очередь присоединяются к тройной связи в обычном порядке /191/. Считают /256/, что присоединение галогенводо-

родов к α -ацетиленовым кетонам протекает как 1,4-присоединение к общей сопряженной системе.

Присоединение галогенов к α -ацетиленовым карбонильным соединениям часто заканчивается образованием α/β -дигалогенвинильных кетонов /169, 268, 269/, в том числе диiodпроизводных /268/. В соединениях с двойной и тройной связью галогенирование протекает неизбирательно /169, 256, 269/. Дискутируется механизм галогенирования ацетиленовых кетонов. Высказано /269/ мнение, что эта реакция протекает как нуклеофильное присоединение, а не как электрофильное, как это принято считать.

2.3.4. Присоединение воды, сероводорода, фенолов и тиофенолов

Присоединение воды к ацетиленовым карбонильным соединениям приводит к дикарбонильным соединениям. Гидратация ацетиленовых кетонов с терминальной тройной связью заканчивается образованием α -дикетонов /269/. Дизамещенные ацетиленовые α -кетон гидратируются с образованием β -дикетонов /168, 179, 219, 250/. Присоединение воды к диацетиленовым кетонам (LXXXV) сопровождается циклизацией в γ^l -пироны (LXXXVI) /168, 250/. Аналогично присоединение сероводорода приводит к γ^l -тиопиронам /168/ (LXXXVII).

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ВОДЫ, СЕРОВОДОРОДА, ФЕНОЛОВ И
ТИОФЕНОЛОВ К АЦЕТИЛЕНОВЫМ КЕТОНАМ

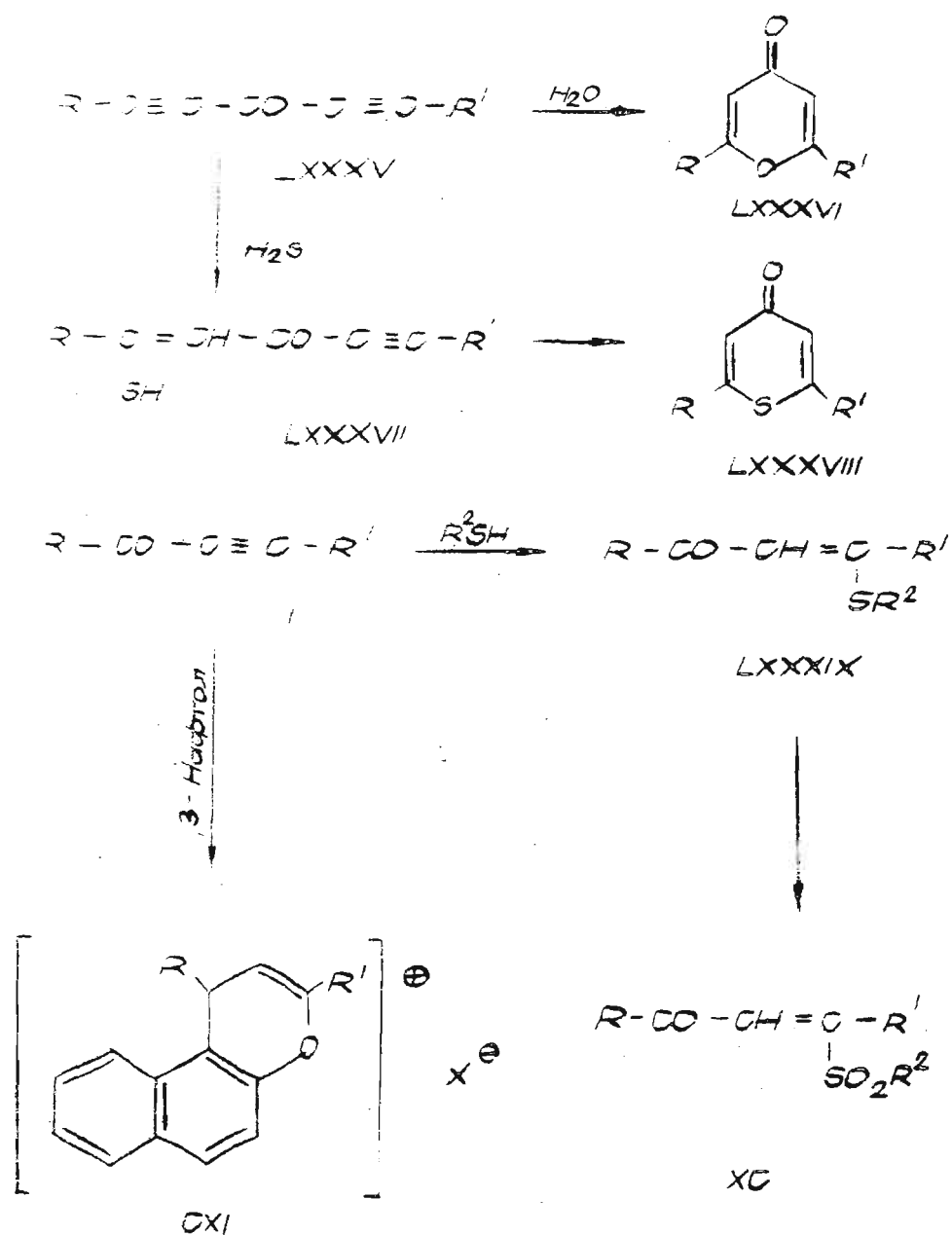
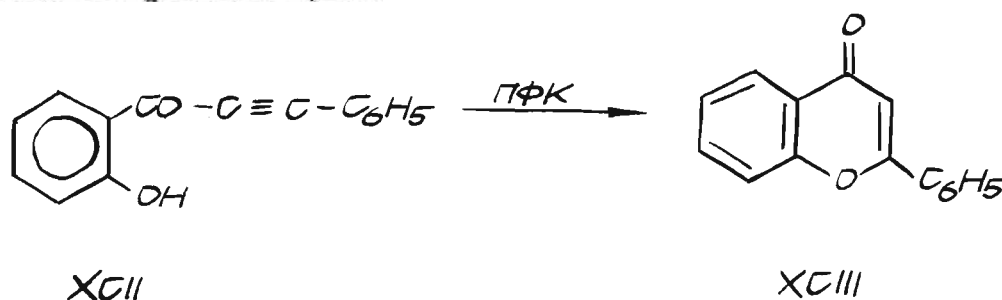


Схема 3

Присоединение тиофенолов к α -ацетиленовым кетонам завершается образованием β -арилтиовинилкетонов (LXXXIX) /263, 271/, которые легко можно окислить перекисью водорода в соответствующие сульфоны (XC). Последние можно получить непосредственным присоединением сульфоновых кислот к ацетиленовым кетонам /263/.

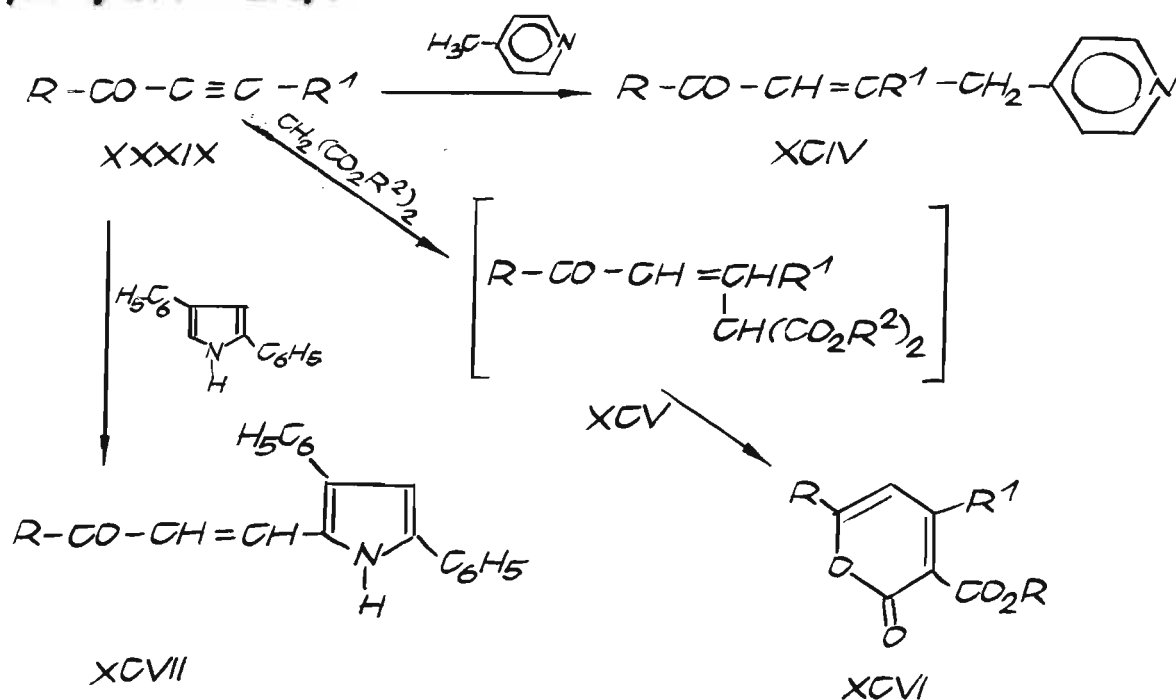
В присутствии кислот ацетиленовые кетоны (XXXIX) присоединяют фенолы /272/, образуя пирилиевые соли (XCI). Реакция предложена как препаративный метод синтеза пирилиевых солей. Ацетиленкетифенолы типа (XCII) в полифосфорной кислоте циклизуются во флавоны (XCIII).



2.3.5. Реакции с соединениями, содержащими активные метил-, метилен- и метиновые группы

К α -ацетиленовым карбонильным соединениям охотно присоединяются соединения с активными метильными, метиленовыми и даже метиновыми группами. Хотя эти вещества присоединяются по тройной связи, часто следует стабилизация промежуточных

продуктов внутримолекулярной циклизации. Так, α -ацетиленовые кетоны (XXXIX) присоединяют γ -пиколин с образованием этиленового кетона (XCIV) вместе с более сложными веществами /273/. Соединения, содержащие активную метиленовую группу, также первоначально образуют продукты присоединения к β -углеродному атому α -ацетиленового кетона (XCV), которые далее стабилизируются внутримолекулярной циклизацией /179, 274 - 276/.

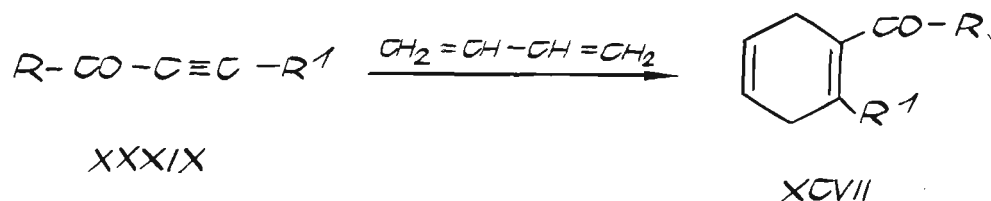


Так, продукт присоединения малонового эфира (XCV) циклизуется в α -пирон (XCVI) /274, 276/. Присоединение к ацетиленовым кетонам гетероциклических соединений с активной метиновой группой следует считать, формальным присоединением метиновой группы к тройной связи. Хотя выяснено, что, например, 2,4-дифенилпиррол присоединяется с образованием сильно

сопряженного соединения (XСУП) /273/; скорее всего – реакция начинается присоединением атома азота к тройной связи и завершается миграцией алкильной группы от атома азота в α -положение пиррольного кольца.

2.3.6. Диеновый синтез

Благодаря активности тройной связи, ацетиленовые кетоны являются диенофилами и дают с бутадиеном продукты диенового синтеза – производные I-ацил-2,5-дигидробензола /277, 278/ (XСУШ).

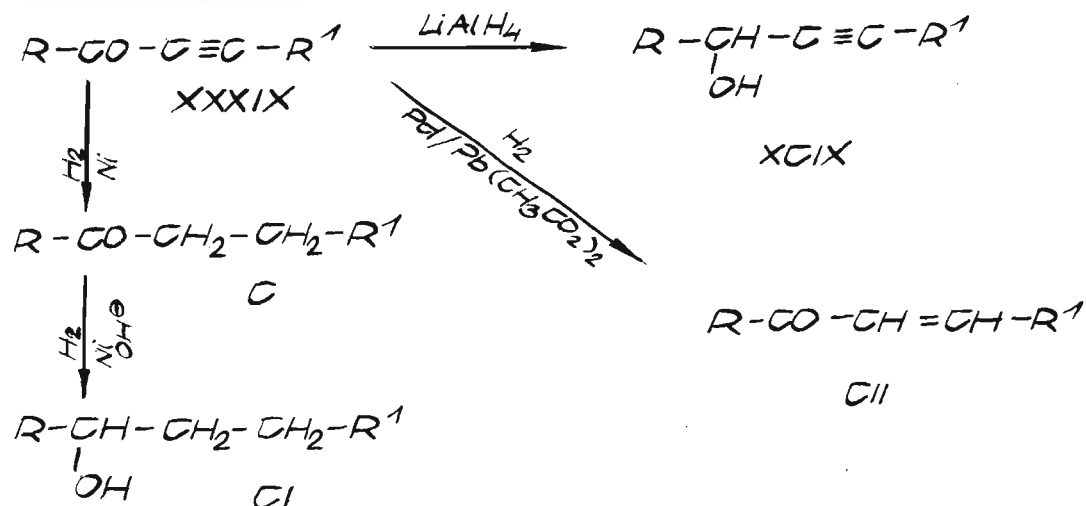


Выяснено, что α -ацетиленовые кетоны вступают в диеновый синтез труднее α -этиленовых кетонов /278/.

2.3.7. Гидрирование

Бифункциональность ацетиленовых карбонильных соединений увеличивает интерес к их гидрированию, ибо открывается возможность селективного гидрирования как карбонильной группы, так и тройной связи до двойной или одинарной связи. Гидрирование их алюмогидридом лития /279/ приводит к ацетиленовым

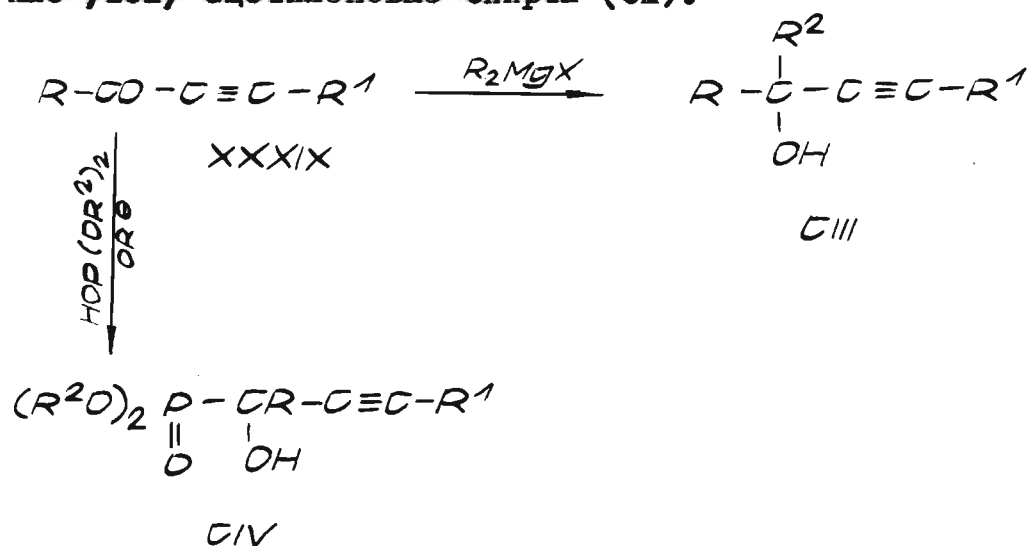
спиртам (XCIX).



Гидрирование водородом в присутствии скелетного никелевого катализатора позволяет получить насыщенные кетоны (С) /184, 219, 279, 280/. В щелочной среде гидрирование протекает дальше и образуются насыщенные спирты (CI) /279/. Использование платиновых и палладиевых катализаторов также приводит к насыщенным кетонам /169, 281, 282/. Для получения ненасыщенных этиленовых кетонов (CII) при гидрировании надо пользоваться отравленными палладиевыми катализаторами, такими как катализатор Линдлара /169, 283/ и др. Полярнографическое восстановление пропаргилового и фенилпропаргилового альдегида показало, что сначала тройная связь восстанавливается до двойной, а потом альдегидная группа восстанавливается до спиртовой /284/.

2.3.8. Реакции карбонильной группы

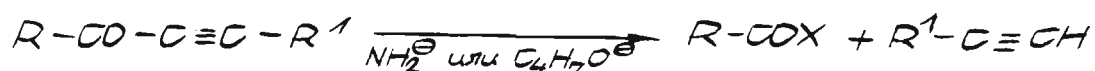
Карбонильная группа ацетиленовых карбонильных соединений вступает в некоторые ей характерные реакции. Так показано, что к ней присоединяются магнийорганические соединения, образуя с кетонами третичные /219, 226/, а с альдегидами вторичные /181/ ацетиленовые спирты (СIII).



К карбонильной группе α -ацетиленовых кетонов и альдегидов в присутствии каталитических количеств алкоголята натрия присоединяется диалкилфосфористая кислота /285, 286/. Образование фосфорсодержащих ацетиленовых спиртов (CIV) явно свидетельствует об увеличенной электрофильности CO группы в ацетиленовых карбонильных соединениях по сравнению с α -этиленовыми кетонами, к которым диалкилфосфористая кислота присоединяется по двойной связи.

2.3.9. Взаимодействие с сильными нуклеофильными агентами

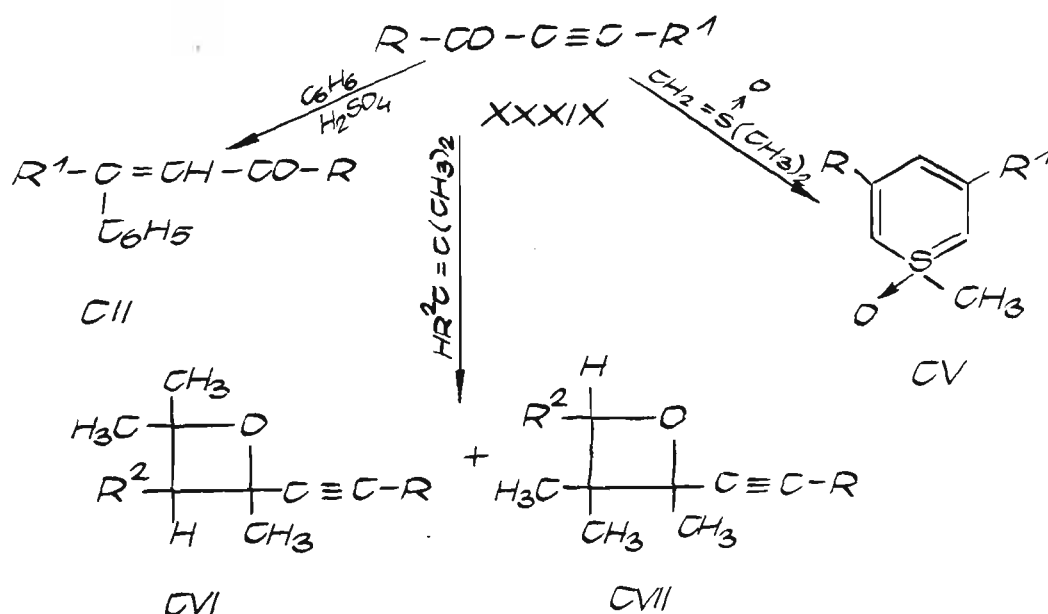
Выше говорилось об изомеризации ацетиленовых кетонов в алленовые кетоны под действием нуклеофильных агентов-аминов /257/. Более сильные нуклеофильные агенты, такие как амид натрия или третичный бутилат натрия разлагают α -ацетиленовые кетоны с разрывом связи между карбонильной группой и тройной связью /287, 288/.



2.3.10. Другие реакции

С ацетиленовыми карбонильными соединениями проведены некоторые трудно классифицируемые реакции. Было показано, что α -ацетиленовые кетоны в присутствии серной кислоты присоединяют бензол, образуя халконы (СП) /289/. К производным тиобензола (СУ) ведет реакция α -ацетиленовых кетонов с метилидом диметилсульфония /290/. Фотохимическое при-

соединение олефинов к ацетиленовым кетонам протекает так, что олефин присоединяется не к тройной связи, а к СО группе /291/ с образованием смеси продуктов присоединения (CVI и CVII).



Считают, что реакция протекает через $\pi \rightarrow \pi^*$ возбужденное состояние и что она сходна реакциям алифатических насыщенных кетонов с олефинами.

2.4. Биологическая активность ацетиленовых карбонильных соединений

Сравнительно мало изучена биологическая активность ацетиленовых карбонильных соединений, возможно, из-за нерастворимости этих соединений в воде. Исследована биологическая активность лишь некоторых ацетиленовых кетонов, повидимому

потому, что они стабильнее альдегидов. Найдено, что ацетиленовые кетоны обладают фунгицидной активностью /186, 292 - 296/. Менее выражена их бактерицидная активность /292 - 296/. Предложено также использовать ртутные производные некоторых ацетиленовых кетонов как бактерициды в сельском хозяйстве /297/.

3. АЦЕТИЛЕНОВЫЕ ДИКАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Менее ацетиленовых монокарбонильных соединений исследованы ацетиленовые дикарбонильные соединения, ибо способы их получения значительно ограничены по сравнению с монокарбонильными соединениями. Зато они интереснее своих монокарбонильных аналогов, так как содержат две карбонильные группы и тройную связь. Эти структурные элементы позволяют их использовать для синтеза различных гетероциклических соединений, и на сегодняшний день возможности применения ацетиленовых дикарбонильных соединений в органическом синтезе далеко не исчерпаны.

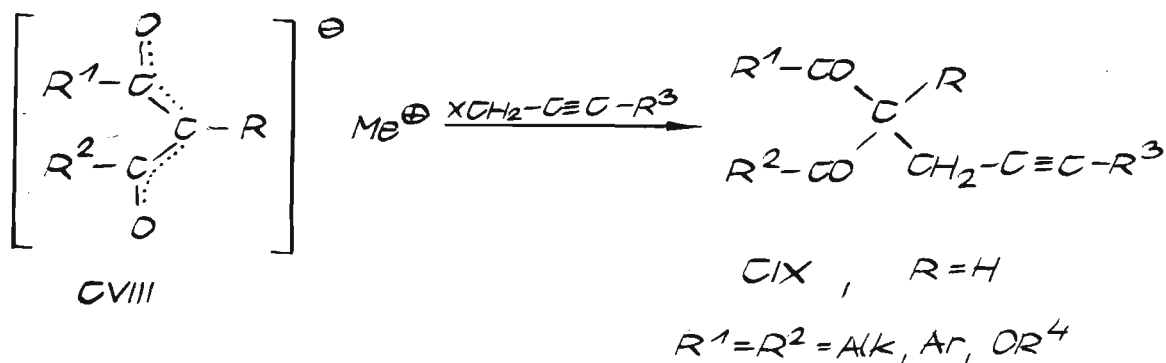
3.1. Методы получения

3.1.1. Окисление ацетиленовых гликолей

Подобно окислению ацетиленовых спиртов, к ацетиленовым diketонам приводит окисление ацетиленовых гликолей /298 - 300/. Таким путем получены главным образом ацетиленовые γ -дикетоны. Иногда окисление сопровождается алленовой перегруппировкой, как это обнаружено при окислении ацетиленового δ -гликоля /300/. Окисление осуществляют теми же окислителями, как и окисление ацетиленовых спиртов. Предложен /298/ также эффективный, но мало популярный окислитель - триацетат марганца.

3.1.2. Алкилирование солей β -дикарбонильных соединений

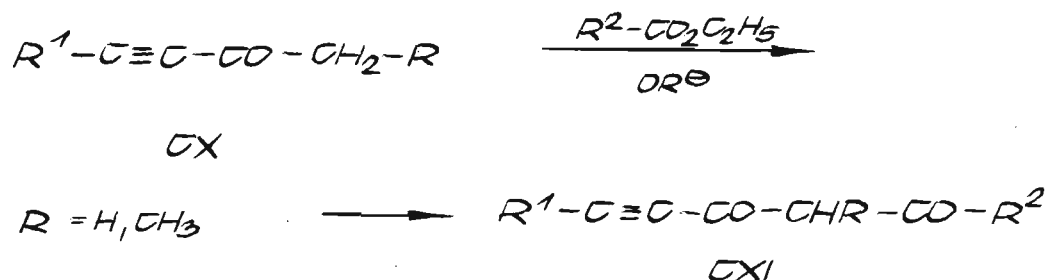
Для получения ацетиленовых дикарбонильных соединений (СIX) широко используют алкилирование солей β -дикарбонильных соединений (CVIII) ацетиленовыми алкилгалогенидами /301 - 306/ или же галогенидами четырехзамещенного аммония ацетиленового ряда /307/.



Обычно алкилирование проводят в спирте, но в качестве растворителя применен также апротонный растворитель - диметилсульфоксид /306/. Алкилирование солями четырехзамещенного аммония проводят в суспензии высококипящего эфира, например, дибутилэфира /307/. Алкилирование в щелочной среде часто сопровождается расщеплением полученных ацетиленовых дикарбонильных соединений, и поэтому алкилирование приводит к смеси продуктов /302, 308/.

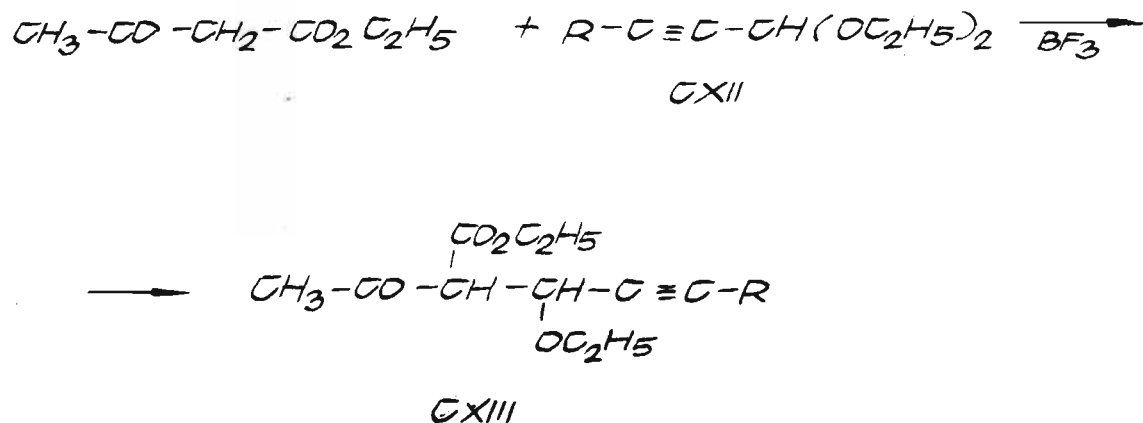
3.1.3. Конденсация сложных эфиров с ацетиленовыми монокарбонильными соединениями

Недавно было показано, что ацетиленовые дикарбонильные соединения типа (СП) образуются при действии на ацетиленовые монокарбонильные соединения (СХ) эфирами карбоновых кислот в присутствии алкоголята натрия /309/.



3.1.4. Реакции дикарбонильных соединений с ацеталами ацетиленовых альдегидов

Ацетали α -ацетиленовых альдегидов (СХII) реагируют с дикарбонильными соединениями в присутствии трифтористого бора /310 - 314/.



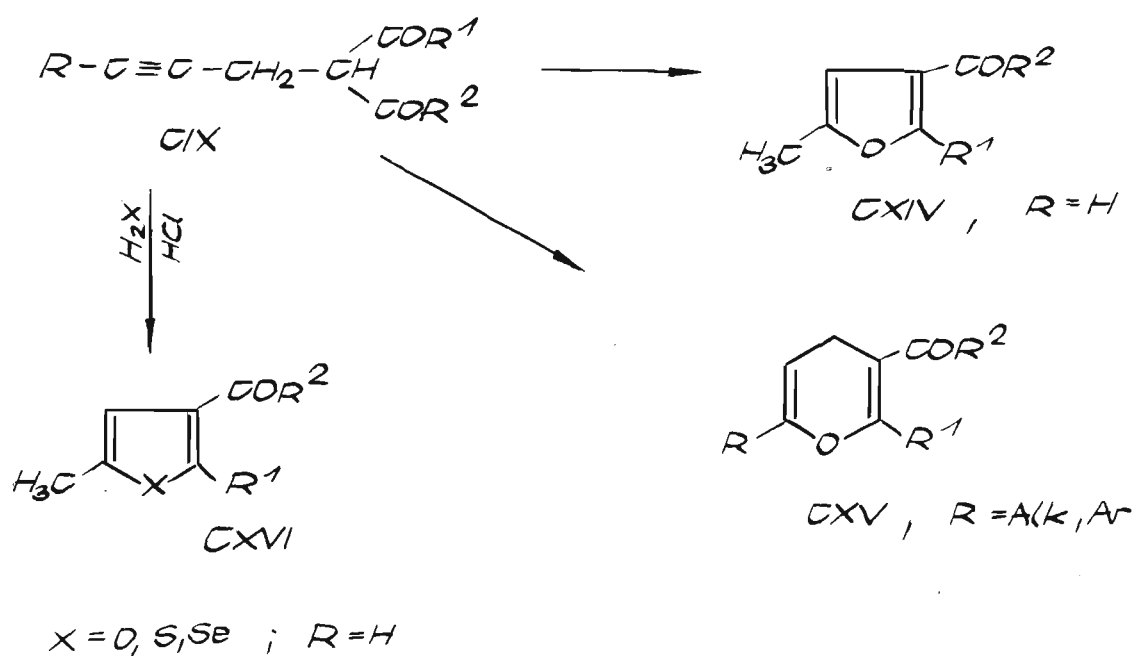
Так получены содержащие алкоксигруппу ацетиленовые дикарбонильные соединения (СХШ). Следует отметить, что такие популярные реакции как ацилирование ацетиленидов металла, реакции металлоорганических соединений с нитрилами ацетиленовых соединений и т.д. не применены в синтезах ацетиленовых дикарбонильных соединений; однако, они позволили бы синтезировать ацетиленовые дикарбонильные соединения с самым различным расположением карбонильных групп по отношению друг к другу и к тройной связи. Таким образом, заложено только начало исследований ацетиленовых дикарбонильных соединений.

3.2. Химические свойства

Химические свойства ацетиленовых дикарбонильных соединений изучены сравнительно мало. Много внимания уделено реакциям, приводящим к образованию гетероциклических соединений. Более того, во многих случаях ацетиленовые дикарбонильные соединения синтезированы с целью применения их для синтеза того или иного циклического соединения. Менее обстоятельно изучены другие химические свойства ацетиленовых дикарбонильных соединений, такие, как гидрирование, гидратация и т.п.

3.2.1. Реакции циклизации

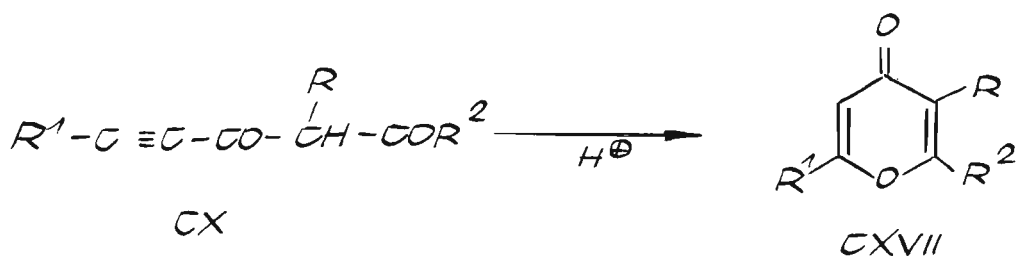
При циклизациях использованы ацетиленовые дикарбонильные соединения с различным расположением карбонильных групп и тройной связи. γ -Ацетиленовые дикарбонильные соединения (СIX) под действием карбоната цинка или бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте или же серной кислоты в уксусной кислоте циклизуются в фураны (СXIV) или пираны (СXV) /310, 315, 316/.



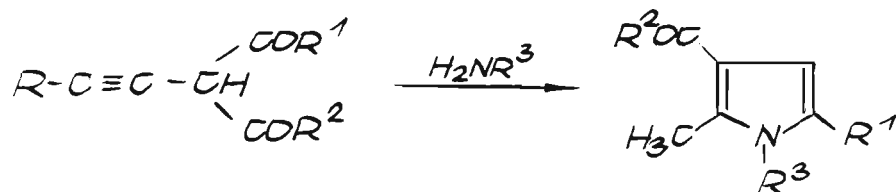
Из ацетиленовых дикарбонильных соединений, содержащих терминальную ацетиленовую группировку, образуются фураны (СXIV), а из дизамещенных - пираны (СXV). В последнем случае циклизация не протекает под действием карбоната цинка, и требуются более жесткие условия - действие бромистоводородной

или серной кислоты. В присутствии сероводорода или селеноводорода циклизация протекает с образованием соответственно тиофенов или селенофенов (СХVI) /316/. Аналогично циклизация в фураны или пираны происходит с циклическими ацетиленовыми β-дикетонами-3-пропаргил-4-оксикумарином /305/, 5-пропаргил-6-оксипиридоном-2 /317/, пропаргилоксипиримидином и пропаргилбарбитуровыми кислотами /318/.

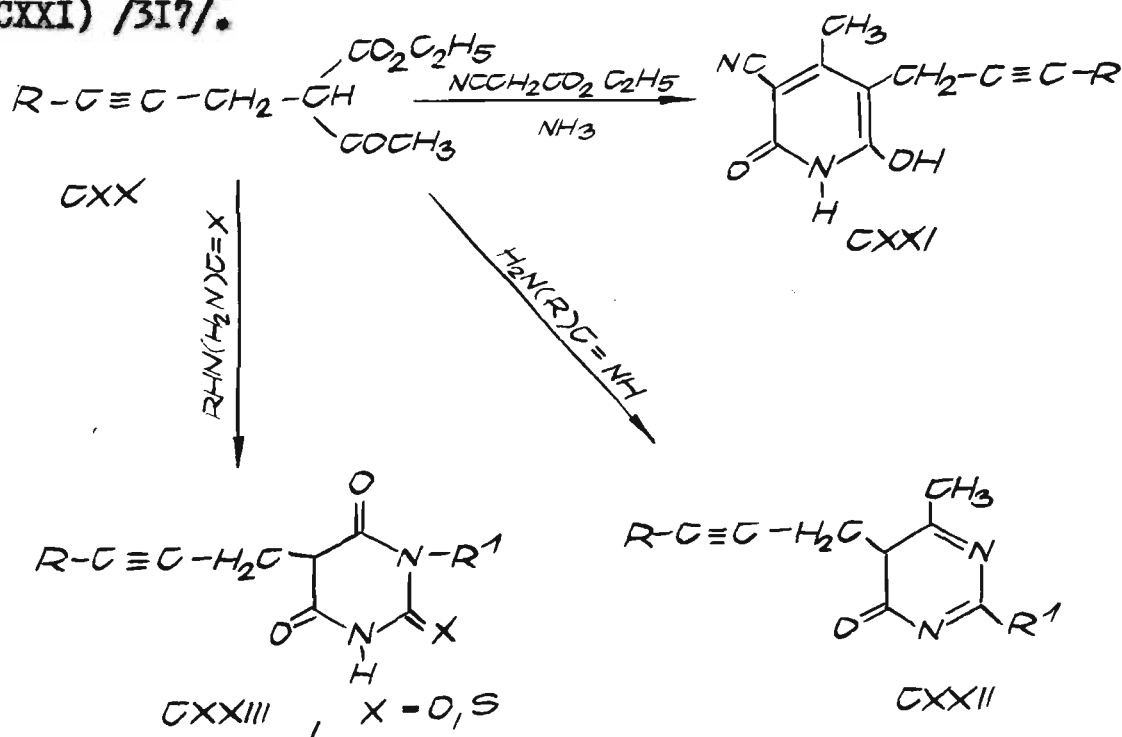
Чрезвычайно легко циклизуются ацетиленовые дикарбонильные соединения типа (СХ). Уже при подкислении раствора их солей /309/ получают γ-пироны (СХVII).



Ацетиленовые дикарбонильные соединения легко циклизуются в присутствии аммиака и первичных аминов /303/ с образованием пиранолов (СХVIII).



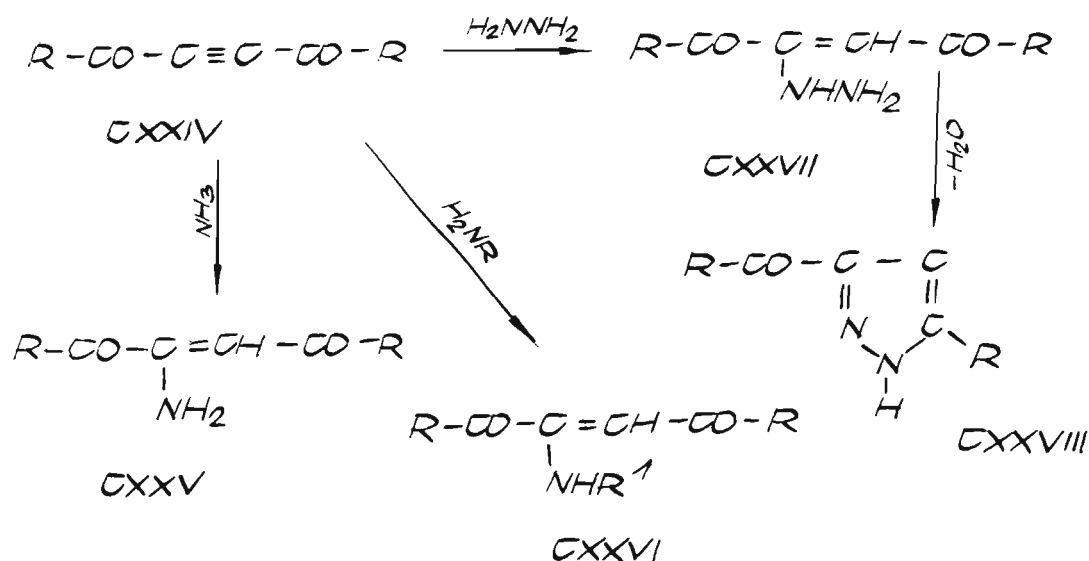
Присутствие в молекуле ацетиленовых дикарбонильных соединений β -дикарбонильной группировки также позволяет использовать их для синтеза гетероциклических систем без использования тройной связи. Так, в реакции пропаргилацетоуксусного эфира (СХХ) с циануксусным эфиром и аммиаком образуется пиридон (СХХI) /317/.



С амидинами ацетиленовые дикарбонильные соединения (СХХ) образуют с хорошим выходом производные оксипиридина (СХХII), а с мочевиной или тиомочевиной - пропаргилловые барбитуровые или тиобарбитуровые кислоты (СХХIII) /318/.

3.2.2. Реакции с аминами и гидразинами

Уже говорилось о реакциях ацетиленовых β -дикетонов с аминами. Ацетиленовые γ -дикетоны (СХХIV) присоединяют амины и гидразин подобно α -ацетиленовым кетонам [319, 320]. Образуются соответствующие амино- и гидразиновинилдикетоны (СХХV, СХХVI, СХХVII).



β -Гидразино- β -ацилвинилкетоны (СХХVII) при повышенной температуре отщепляют воду и циклизируются в 3-ацилпиразолы (СХХVIII).

3.2.3. Гидрирование и гидратация

Хотя ацетиленовые дикарбонильные соединения содержат как карбонильные группы, так и тройную связь, изучено только гидрирование их тройной связи. Водородом в присутствии палладия

на карбонате кальция тройная связь гидрируется до предельной /307, 318, 321/. Гидратация тройной связи ацетиленовых дикетон-нов протекает в кислой среде в присутствии солей ртути и приводит к соответствующим трикетонам /308, 318/.

3.2.4. Образование производных карбонильных групп

Реакционная способность карбонильных групп в ацетиленовых дикарбонильных соединениях изучена очень мало. Имеется всего лишь одно сообщение /308/, в котором показано, что ацетиленовые дикетоны с гидроксиламином способны образовать диоксимы и с семикарбазидом - моно- и дисемикарбазоны /308/.

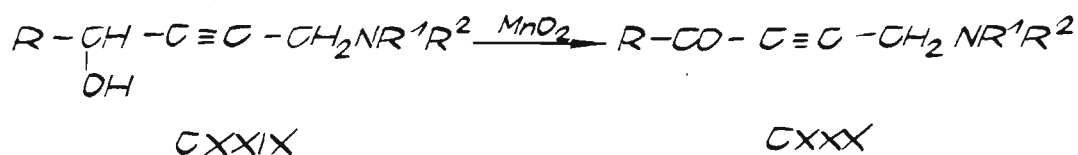
Из вышесказанного видно, что химические свойства ацетиленовых дикарбонильных соединений требуют более подробных исследований, и перечисленные химические свойства в сущности являются только иллюстрацией тех возможностей, которые открывает применение их в органическом синтезе.

4. АМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫЕ КАРБОНИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

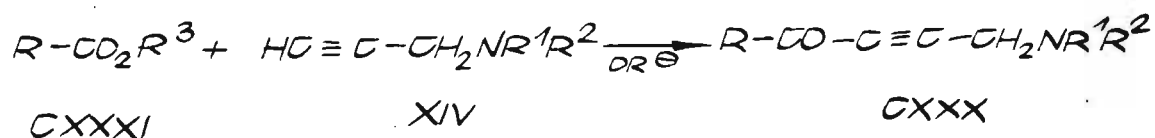
Несмотря на то, что исследованию как аминацетиленов, так и ацетиленовых карбонильных соединений уделено много внимания, аминацетиленовые карбонильные соединения до настоящего времени изучены мало. Известны лишь некоторые способы их получения и возможности применения их в органическом синтезе.

4.1. Методы получения аминацетиленовых кетонов

К аминацетиленовым карбонильным соединениям (СХХХ) ведет окисление соответствующих аминацетиленовых спиртов (СХХХХ) активированной окисью марганца или хромовым ангидридом [322, 323/.



Предложено их получить также ацилированием аминацетиленов с терминальной ацетиленовой группой (ХІУ) эфирами ароматических кислот (СХХХІ) в присутствии каталитических количеств ацетиленидов или алкоголятов щелочных металлов [324/.



Однако, исследования в этом направлении ограничиваются только использованием эфиров ароматических кислот.

К аминоацетиленовым кетонам (СХХХII) и (СХХХIII) приводит аминометилирование ацетиленовых кетонов с терминальной ацетиленовой группой (ХХХIX) /325/.

Аминометилирование осложняется тем, что в молекуле ацетиленкетона имеется две реакционных центра - активированная карбонильной группой метиленовая группа и терминальная ацетиленовая группировка. Авторам удалось аминометилирование провести селективно в зависимости от рН среды; в кислой среде в α -положении относительно карбонильной группы, а в щелочной среде в присутствии катализатора соли меди - у терминальной ацетиленовой группы. Однако, в обоих случаях всегда получают в качестве примесей небольшое количество трудно отделяемого второго продукта аминометилирования (схема 4).

Наконец, для получения аминоацетиленовых кетонов типа (СХХХУ) успешно использовалась ранее упомянутая реакция между нитрилами ацетиленового ряда (ХLIX) и металло-органическими соединениями, содержащими на этот раз амино-функцию (СХХХIV) (схема 4). Так получен ряд аминоацетиленовых кетонов, в которых атом азота включен в пиридиновое или хинолиновое кольцо /326, 327/.

Если нитрил ацетиленового ряда (X IX) содержит также аминогруппу, то получаются диаминоацетиленовые кетоны (СХХХУ).

ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОНОВ

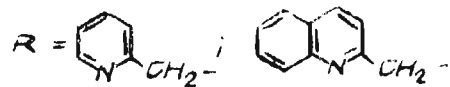
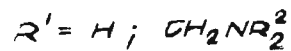
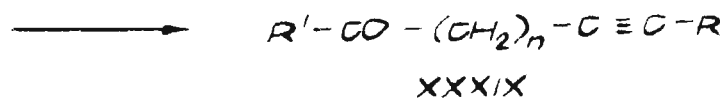
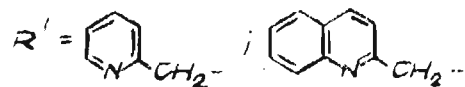
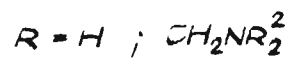
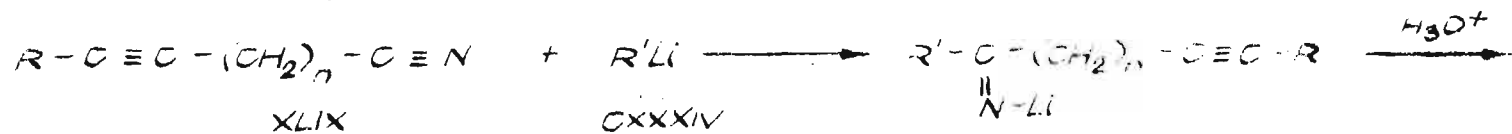


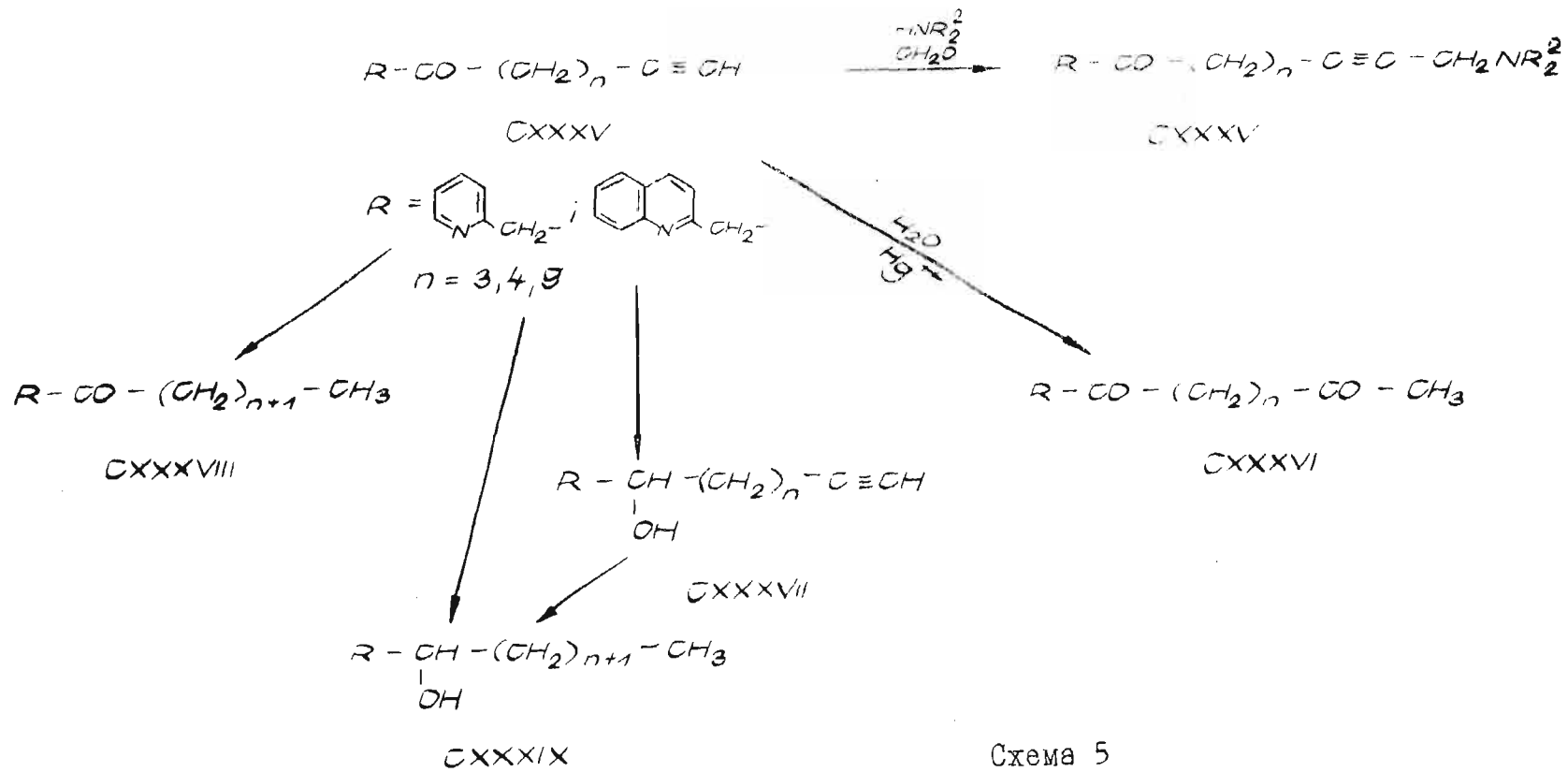
Схема 4

4.2. Химические свойства аминацетиленовых кетонов

Химические свойства аминацетиленовых кетонов изучены весьма мало. Первые работы, посвященные их систематическому изучению появились только в конце 1968 года. Эти работы /327, 328/ посвящены исследованию химических свойств таких аминацетиленовых кетонов, в которых атом азота включен в ароматическую пиридиновую или хинолиновую систему, и основность таких аминов заметно снижена. На этих примерах выяснено, что аминацетиленовые карбонильные соединения с терминальной тройной связью аминметилируются в щелочной среде, (схема 5) образуя уже упомянутые диаминацетиленовые кетоны (СХХХУ, $R=CH_2NR_2^2$) /327. Гидратация аминацетиленовых кетонов в присутствии солей ртути позволяет получить аминодикетоны типа (СХХХVI). Очень интересно селективное и полное гидрирование аминацетиленовых кетонов /328/, приводящее в зависимости от условий гидрирования к ацетиленовым спиртам (СХХХVII), предельным кетонам (СХХХVIII) и предельным спиртам (СХХХIX) (схема 5).

Совершенно не исследовано использование аминацетиленовых кетонов для получения гетероциклических систем, присоединение к аминацетиленовым кетонам галогенводородов, галогенов, сероводорода и т.п. Ничего не известно о фармакологической активности аминацетиленовых кетонов. Поэтому становится ясно, что аминацетиленовые карбонильные соединения требуют дальнейших более подробных исследований.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОНОВ



ОБЩАЯ ЧАСТЬ

5. СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОДИКЕТОНОВ

Сочетание в одной молекуле таких весьма реакционно-способных структурных элементов как кратная связь, амино- и 1,3-дикетогруппировки делает непредельные аминодикетоны очень перспективным сырьем для органического синтеза. Поэтому в данной главе изложены исследования, посвященные изысканию путей и возможностей получения непредельных аминодикетонов ацетиленового и этиленового рядов.

5.1. Аминоацетиленовые дикетоны

Оценка литературных сведений о возможностях синтеза аминоацетиленовых карбонильных соединений, ацетиленовых дикарбонильных соединений и аминоацетиленов позволила выбрать для получения аминоацетиленовых дикетонов двухстадийный синтез, заключающийся в алкилировании 1,3-дикетонов пропаргилгалогенидами и аминометилировании полученных пропаргилдикетонов (схема 6). В отдельности обе эти реакции известны и применялись неоднократно. Новым является сочетание этих двух реакций, позволяющее получить новый класс органических соединений — аминоацетиленовые дикетоны.

Алкилирование солей 1,3-дикарбонильных соединений

СИНТЕЗ АМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫХ ДИКЕТОНОВ

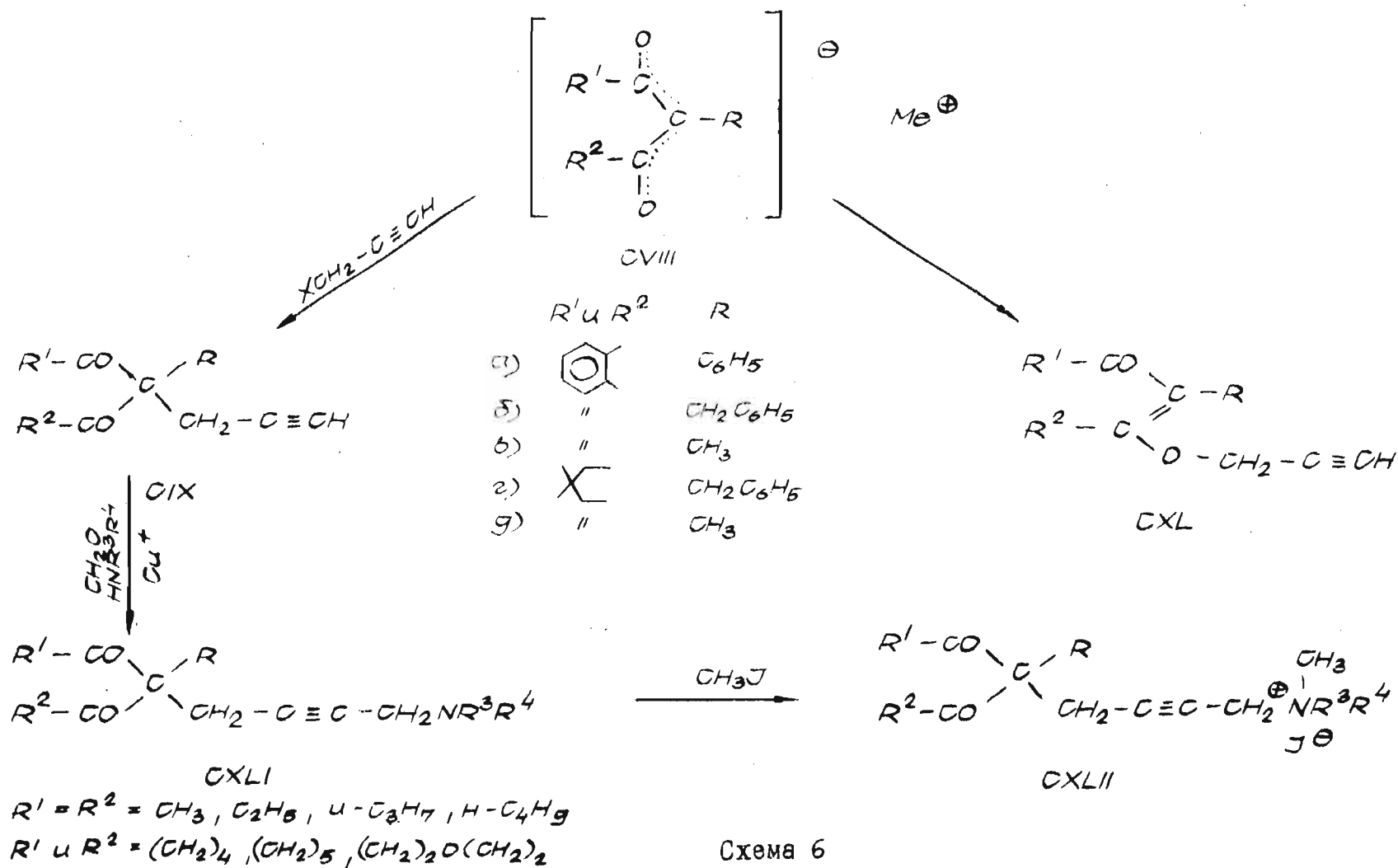


Схема 6

алкилгалогенидами, содержащими активированный кратной связью атом галогена, протекает значительно скорее, чем предельными алкилгалогенидами /301 - 306/. Причину следует искать в стабилизации промежуточно образовавшегося карбокатиона при помощи кратной связи /329/. Однако, алкилирование солей дикетонов осложняется тем, что возможны две конкурирующие реакции. Анион соли 1,3-дикарбонильного соединения имеет два реакционных центра: атом углерода в положении 2 и атом кислорода карбонильных групп. Поэтому в зависимости от строения аниона 1,3-дикарбонильного соединения алкилирование протекает по кислороду или по углероду. В анионах солей индан-1,3-дионов электронная плотность на кислородных атомах карбонильных групп вследствие сопряжения их с бензольной системой несколько понижена по сравнению с циклогександионовыми системами. В результате этого алкилирование индан-1,3-дионовых систем завершается образованием преимущественно С-алкилпроизводных /330/, в то время как при алкилировании циклогександионовых систем наряду с С-алкилпродуктами часто в значительном количестве образуются О-алкилпроизводные /330/. Алкилирование солей 1,3-дикетонов (СУШ) индан-1,3-дионного и циклогександионного рядов пропаргилбромидом протекает преимущественно по углероду. Об этом свидетельствует высокий выход полученных 2-пропаргил-2-замещенных 1,3-дикетонов (СІХ), особенно в индандионном ряду. Интересуясь С-алкилпроизводными для дальнейшего их аминометилирования,

O-алкилпроизводные не были изолированы и изучены. Для простоты исполнения алкилирование проводилось в этаноле, ибо алкилирование в других спиртах или в апротонном растворителе - диметилформамиде - существенно не влияло ни на скорость, ни на выход реакции. Зато реакцию ускоряло добавление иодистого калия, ибо, по-видимому, и здесь связь C-Э образующегося иодистого пропаргила сильнее поляризуется и легче ионизируется по сравнению с пропаргилбромидом.

Пропаргилдикетоны (СІХ) - белые кристаллические вещества (табл. I), легко растворимые в обычных органических растворителях. Их структуру подтверждают инфракрасные спектры поглощения^{х)}, в которых обнаружены характерный β-дикетонам дуплет частот в интервале 1754-1690 см⁻¹ /331, 332/, частоты $\nu_{C\equiv C}$ монозамещенных ацетиленов в интервале 2127-2120 см⁻¹ и частоты $\nu_{\equiv C-H}$ в интервале 3295-3258 см⁻¹ /333/.

х) Здесь и далее, если нет специального указания, спектры сняты на приборе ИКС-14 для взвесей в нуйоле (призма NaCl) и гексахлорбутадиене (призма LiF).

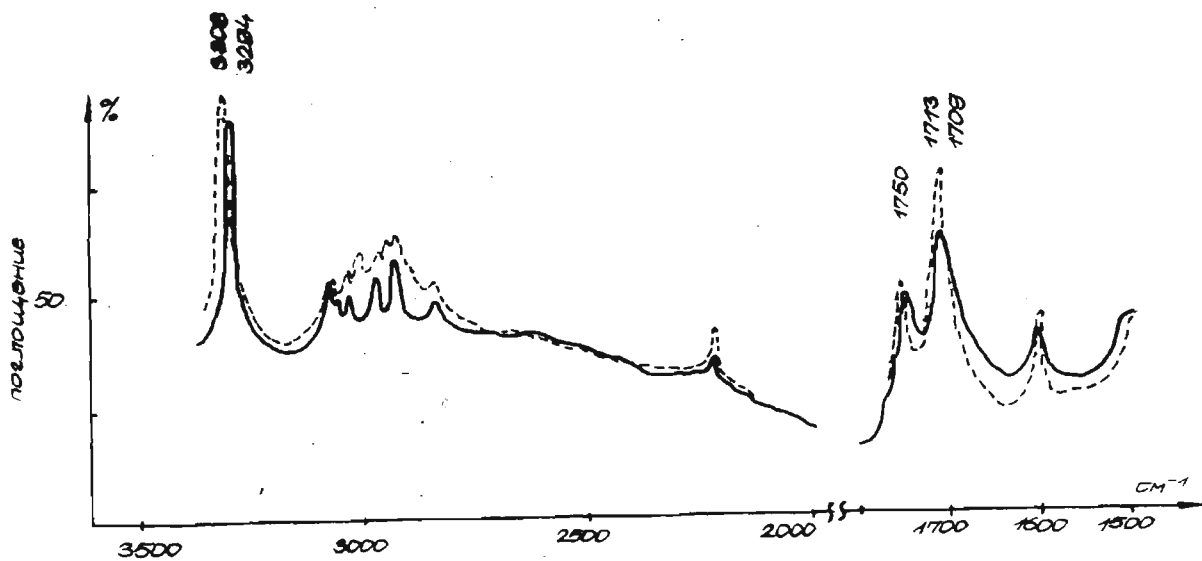


Рис. 1

2-Пропаргил - 2-бензилиндандион - 1,3 (СIX д)
 — в твердом виде; --- в растворе CCl₄

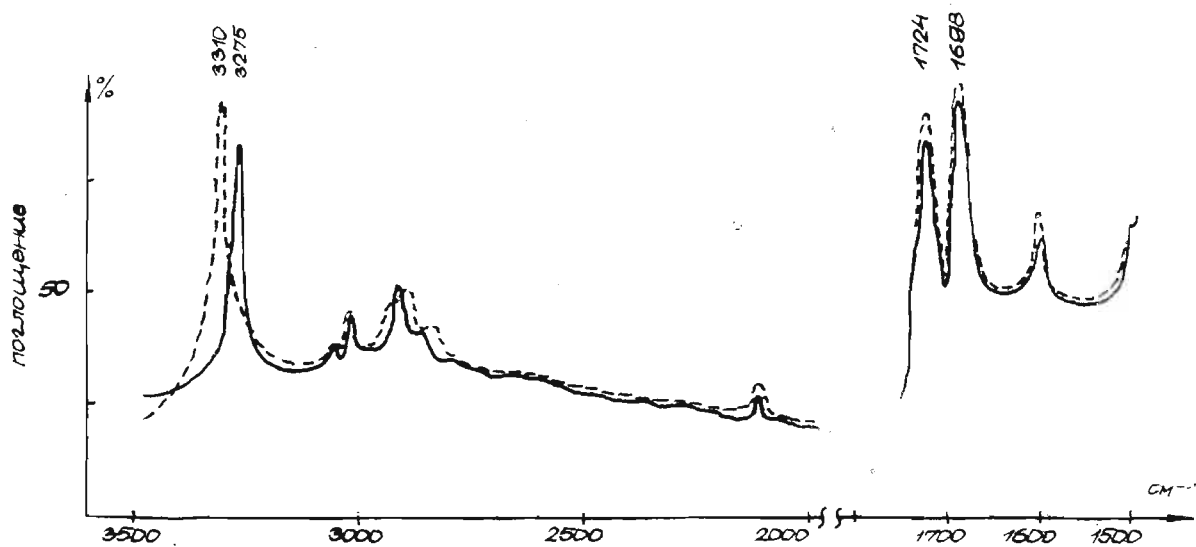
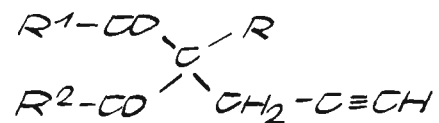





Рис. 2

2-Пропаргил - 2-бензил - 5,5-диметилциклогександион - 1,3 (СIX е)
 — в твердом виде; ---- в растворе CCl₄

2-Пропаргил-2-замещенные-1,3-дикетоны (СIХа-е)



Соедине- ния	R	R ¹ и R ²	Вы- ход %	Т.пл. °C	Суммар- ная фор- мула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹				
						C	H	C	H	C=O		C≡C	C-H	
										в тв. виде	CCl ₄		в тв. виде	в CCl ₄
СIХа	C ₆ H ₅		80	136-137	C ₁₈ H ₁₂ O ₂	83,46	4,71	83,06	4,65	1741(57) 1707(79)		2127	3295	
СIХб	C ₆ H ₄ OCH ₃ -п	"	79	118-119	C ₁₉ H ₁₄ O ₃	78,89	5,13	78,60	4,86	1739(32) 1705(44)		2122	3294	
СIХв	CH ₂ C ₆ H ₅	"	76	123-124	C ₁₉ H ₁₄ O ₂	83,49	5,22	83,19	5,14	1748(48) 1709(60)	1750 1713	2120	3292	3308

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
CIXГ	CH ₃		44	91-92	C ₁₃ H ₁₀ O ₂	78,72	4,92	78,77	5,09	$\frac{1754(71)}{1713(93)}$		2126	3252	
CIXД	CH ₂ C ₆ H ₅		87	120-121	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	80,20	7,25	80,56	7,51	$\frac{1724(84)}{1698(93)}$	$\frac{1724}{1697}$	2123	3275	3310
CIXе	CH ₃	"	60	42-43	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	74,76	8,52	74,96	8,38	$\frac{1720(78)}{1695(89)}$		2124	3254	

Последняя полоса в спектрах для растворов пропаргилдикетонов (СІХ) в четыреххлористом углероде повышена до 3308 см^{-1} в случае (СІХ б) и до 3310 см^{-1} в случае (СІХ г) (рис. 1, 2). Это свидетельствует о существовании межмолекулярной водородной связи между кислородным атомом карбонильной группы и ацетиленовым водородным атомом. В литературе известны подобные случаи сильного смещения частоты $\nu_{\text{C-H}}$ в твердом состоянии в ацетиленовых кетонах по сравнению с частотой $\nu_{\text{C-H}}$ в растворах /187. 241, 242/ даже на 77 см^{-1} , в то время как в нашем случае - $16 - 35 \text{ см}^{-1}$. Авторы этих работ смещение частоты $\nu_{\text{C-H}}$ тоже относят к существованию межмолекулярной водородной связи. Обсуждению не подвергнуты изменения частот $\nu_{\text{C=O}}$ в спектрах твердых ацетиленовых кетонов и их растворов, ибо они незначительны. Этому хорошо соответствуют наши наблюдения. В растворе четыреххлористого углерода дуплет частот $\nu_{\text{C=O}}$ дикарбонильной группировки почти не смещается (табл. I, рис. 1, 2). Известно, что частоты $\nu_{\text{C=O}}$ циклически β -дикетонов очень мало чувствительны к различным электронным эффектам /334/. Слабая межмолекулярная водородная связь не вызывает сколько-нибудь заметных смещений частот поглощения карбонильных групп в твердом состоянии по сравнению с теми же частотами в растворе.

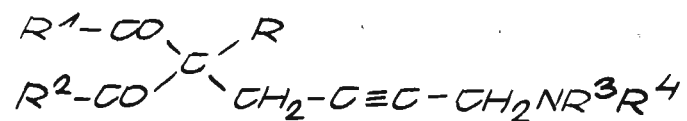
Пропаргилдикетоны (СІХ) как монозамещенные ацетилены аминометилируются вторичными аминами и параформом в присутствии солей одновалентной меди с образованием 2-(β -амино-


бутинил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (CXLI) (табл. 2).


Аминоацетилендикетоны (CXLI) – белые кристаллические вещества, растворимые как в полярных, так и в неполярных органических растворителях. Как амины они образуют соли с неорганическими и органическими кислотами; выделены гидрогенхлориды, оксалаты. Соли легко растворимы в воде, и только некоторые из них в водных растворах медленно гидролизуются. Как третичные амины аминоацетилендикетоны (CXLI) алкилируются по азоту; с иодистым метилом образуются соответствующие иодиды четырехзамещенного аммония (CXLIП) (табл. 3).


Строение аминоацетилендикетонов (CXLI и CXLIП) подтверждают инфракрасные и электронные спектры поглощения. В ИК спектрах аминоацетиленовых дикетонов (CXLI и CXLIП) обнаружены дуплеты частот $\nu_{C=O}$, характерные β -дикетонам, в интервале 1750 – 1680 см^{-1} и частоты $\nu_{C\equiv C}$ дизамещенных ацетиленов в интервале 2260–2220 см^{-1} (табл. 2 и 3, рис. 3). В электронных спектрах аминоацетиленовых дикетонов (CX I), снятых на приборе УФ-4 для $1 \cdot 10^{-4}$ М растворов в этаноле, обнаружены три максимума (табл. 4, рис. 4). Наиболее интенсивный из них в области 225–229 нм ($\epsilon \approx 28000$) характерен β -дикетонам /332/. Еще имеются менее интенсивные максимумы поглощения при ~ 248 нм ($\epsilon \approx 13000$) и ~ 280 нм ($\epsilon \approx 1500$). Следует отметить, что электронные спектры аминоацетиленовых дикетонов весьма сходны со спектрами всех 2,2-дизамещенных 1,3-дикетонов, что служит доказательством их строения.


2-(β-Аминобутирил)-2-замещенные-1,3-дикетоны и их соли (CXLI. НХ)





Соединения	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход %	Т.пл. °С	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹	
								N	Cl	N	Cl	C=O (% погл.)	C≡C
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CXLIa	C ₆ H ₅		CH ₃	CH ₃	94	77-78	C ₂₁ H ₁₉ NO ₂	4,44		4,41			
CXLIa.HCl	"	"	CH ₃	CH ₃	65	186-188	C ₂₁ H ₂₀ ClNO ₂	4,08	10,16	3,96	10,02	1733(56) 1701(86)	2234
CXLIб	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	96	76-77	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂	3,92		4,06			
CXLIб.HCl	"	"	"	"	68	183-185	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₂	3,61	9,26	3,67	9,20	1744(58) 1706(79)	2226

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CXLIb	C ₆ H ₅		(CH ₂) ₅		98	106-107	C ₂₄ H ₂₃ NO ₂	4,08		3,92			
CXLIb.HCl	"	"	-"-		79	204-205	C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₂	3,71	9,05	3,56	9,00	I744(34) I711(70)	2257
CXLIc	"	"	(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂		97	107-108	C ₂₃ H ₂₁ NO ₃	3,99		3,90			
CXLIc.HCl	"	"	-"-		74	195-196	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₃	3,54	8,99	3,54	8,96	I741(36) I708(67)	2254
CXLId	"	"	(CH ₂) ₄		96	77-78	C ₂₃ H ₂₁ NO ₂	3,85		4,08			
CXLId.HCl	"	"	-"-		64	131-133	C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₂	3,92	9,39	3,69	9,33	I732(28) I695(63)	2247
CXLIe	"	"	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	96	71-72	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂	3,64		3,75			
CXLIe.HCl	"	"	"	"	68	174-176	C ₂₅ H ₂₈ ClNO ₂	3,57	8,67	3,42	8,65	I738(48) I701(77)	2240

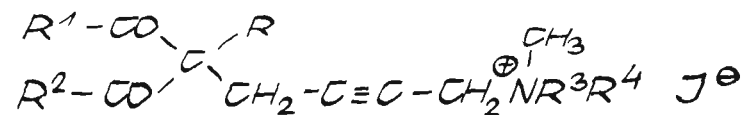
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CXLIx.HCl	C_6H_5		H-C ₄ H ₉	H-C ₄ H ₉	6I	135-137	$C_{27}H_{32}ClNO_2$	3,44	8,20	3,20	8,10	I744(37) I704(67)	2244
CXLiB.HCl	$C_6H_4OCH_3$ -II	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		72	146-147	$C_{24}H_{24}ClNO_4$	3,60	8,55	3,29	8,34	I746(39) I702(72)	2229
CXLiM	CH ₂ C ₆ H ₅	"	CH ₃	CH ₃	95	105-107	$C_{22}H_{21}NO_2$	4,20		4,23			
CXLiM.HCl	"	"	"	"	5I	191-192	$C_{22}H_{22}ClNO_2$	3,66	9,64	3,81	9,64	I742(64) I703(78)	2246
CXLiR	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	95	95-96	$C_{24}H_{25}NO_2$	4,07		3,90			
CXLiR.HCl	"	"	"	"	68	181-183	$C_{24}H_{26}ClNO_2$	3,39	8,84	3,54	8,96	I736(38) I700(52)	2237
CXLiП	"	"	(CH ₂) ₅		96	115-116	$C_{25}H_{25}NO_2$	3,72		3,77			
CXLiП.HCl	"	"	- " -		74	191-192	$C_{25}H_{26}ClNO_2$	3,25	8,86	3,43	8,69	I735(48) I700(64)	2229


I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CXLIИ	CH ₂ C ₆ H ₅		(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		97	I38-I40	C ₂₅ H ₂₃ NO ₃	3,71		3,75			
CXLIИ.HCl	"	"	- " -		75	I76-I77	C ₂₄ H ₂₄ CINO ₃	3,54	8,82	3,42	8,65	I738(55) I703(78)	2244
CXLIИ	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	92	26-27	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	5,12		4,94			
CXLIИ.HCl	"	"	"	"	64	I34-I36	C ₁₈ H ₂₂ CINO ₂	4,46	10,89	4,38	11,09	I750(32) I713(45)	2213
CXLIo	"	"	(CH ₂) ₅		96	46-47	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	4,63		4,74			
CXLIo.HCl	"	"	- " -		65	I70-I71	C ₁₉ H ₂₂ CINO ₂	4,22	10,69	4,18	10,70	I748(46) I711(80)	2227
CXLIИ	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		95	79-80	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	4,78		4,71			
CXLIИ.HCl	"	"	- " -		62	I84-I85	C ₁₈ H ₂₀ CINO ₃	4,33	10,71	4,20	10,62	I747(60) I706(84)	2227


I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CXLIp	CH ₂ C ₆ H ₅ 		CH ₃	CH ₃	93	97-98	C ₂₁ H ₂₇ NO ₂	4,36		4,30			
CXLIp.HCl	"	"	"	"	60	I42-I43	C ₂₁ H ₂₈ ClNO ₂	3,50	9,88	3,87	9,79	I718(48) I687(62)	2229
CXLIc	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	90	86-87	C ₂₃ H ₃₁ NO ₂	4,07		3,96			
CXLIc.HCl	"	"	"	"	75	I80-I81	C ₂₃ H ₃₂ ClNO ₂	3,45	9,17	3,59	9,09	I721(60) I696(73)	2242
CXLIT	"	"		(CH ₂) ₅	60	77-78	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂	4,04		3,71		I722(48) I689(60)	2227
CXLIT.HCl	"	"		- " -	70	I69-I70	C ₂₄ H ₃₂ ClNO ₂	3,42	8,53	3,38	8,56	I726(44) I694(58)	2255
CXLIy	"	"		(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	92	88-89	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	3,73		3,69		I723(25) I698(55)	2245
CXLIy.HCl	"	"		- " -	76	III-III2	C ₂₃ H ₃₀ ClNO ₃	3,69	8,58	3,47	8,78	I719(60) I688(65)	2230

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CXLIQ.HCl	CH ₃		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	80	156-157	C ₁₇ H ₂₈ ClNO ₂	4,34	11,68	4,46	11,29	1713(48) 1682(70)	2233
CXLIX.HCl	"	"	(CH ₂) ₅		82	152-153	C ₁₈ H ₂₈ ClNO ₂	4,32	10,81	4,31	10,91	1721(60) 1687(68)	2245
CXLIH.HCl	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		75	162-163	C ₁₇ H ₂₆ ClNO ₃	4,36	10,94	4,27	10,82	1714(32) 1680(55)	2228

Иодиды 2-(δ -аммониобутирил)-2-замещенных-1,3-дикетонов(СХЛП)



Соединение	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход, %	Т.пл., °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹	
								N	Э	N	Э	$\nu_{C=O}$	$\nu_{C\equiv C}$
СХЛПа	C ₆ H ₅		CH ₃	CH ₃	91	173-174	C ₂₂ H ₂₂ ^Э N ₂ O ₂	3,05	27,65	3,05	27,63	1740(48) 1702(71)	2242
СХЛПб	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	94	114-115	C ₂₄ H ₂₆ ^Э N ₂ O ₂	2,99	26,07	2,87	26,04	1741(50) 1706(69)	2257
СХЛПв	"	"	(CH ₂) ₅		90	162-163	C ₂₅ H ₂₆ ^Э N ₂ O ₂	2,72	25,60	2,81	25,42	1742(50) 1705(76)	2249
СХЛПг	"	"	(CH ₂) ₂ -O	(CH ₂) ₂	92	196-197	C ₂₄ H ₂₄ ^Э N ₂ O ₃	2,64	25,44	2,79	25,32	1749(40) 1707(71)	2238
СХЛПд	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	91	140-141	C ₁₉ H ₂₄ ^Э N ₂ O ₂	3,41	30,00	3,29	29,84	1748(45) 1711(76)	2240

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
СХЛПе	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$		C_2H_5	C_2H_2	72	121-123 ^{x)}	$\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_2$	2,77	25,33	2,83	25,62	1721(38) 1694(57)	2252
СХЛПж	"	"	$(\text{CH}_2)_5$		80	98-100 ^{x)}	$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2$	2,94	25,20	2,76	25,01	1718(32) 1698(52)	2250
СХЛПз	CH_3	"	C_2H_5	C_2H_5	64	125-127 ^{x)}	$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_2$	3,45	30,40	3,34	30,26	1714(54) 1677(68)	2245
СХЛПи	"	"	$(\text{CH}_2)_5$		75	195-196	$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_2$	3,20	29,67	3,25	29,42	1723(38) 1690(55)	2257

x) Плавится с разложением

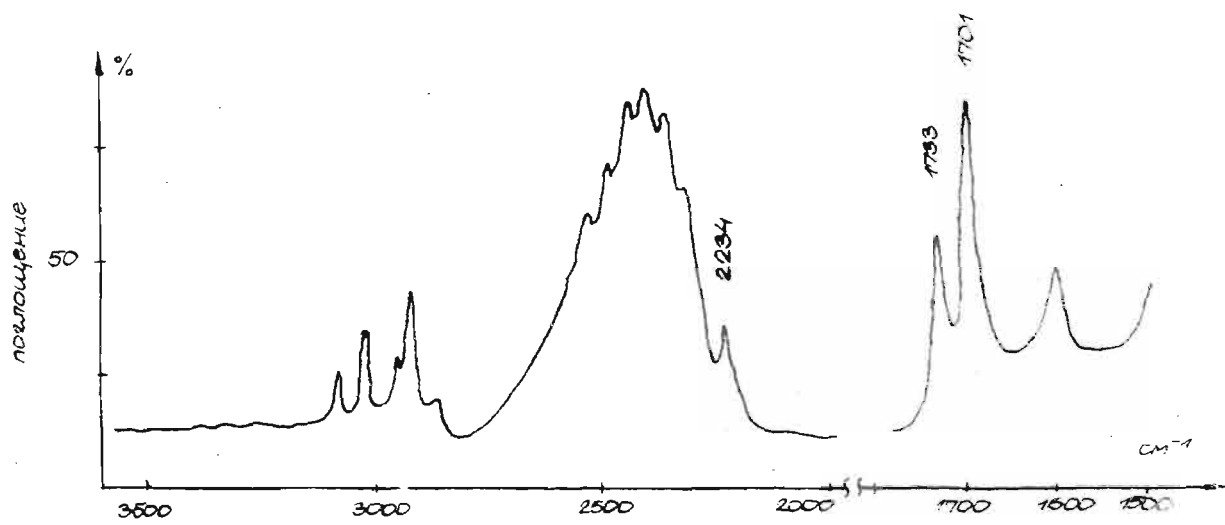


Рис. 3

Гидрогенхлорид 2-(β -диметиламинобутирил)-2-фенил-индандиона-1,3 (CXLIIa · HCl)

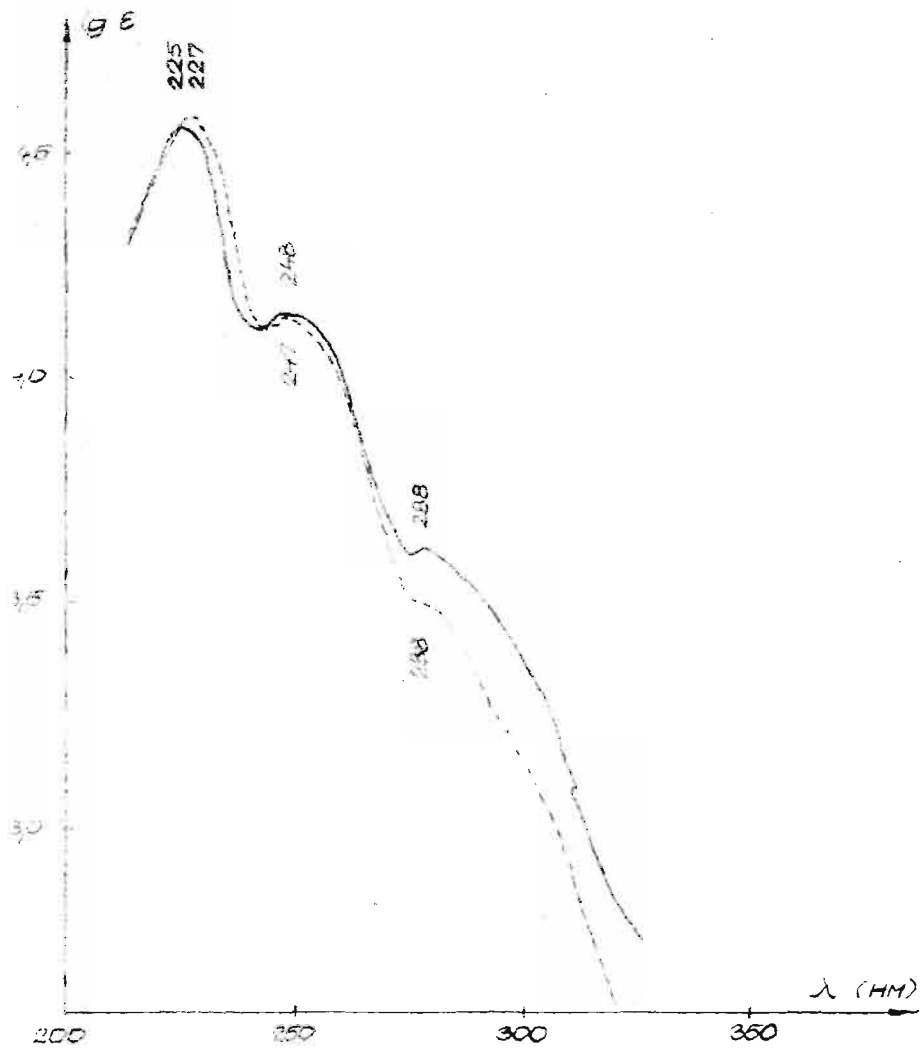
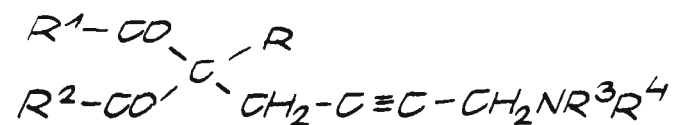



Рис. 4

- Гидрохлорид 2-(β -диэтиламинобутирил)-
2-метилпиперазидина-1,3 (СХЛ Н·НСl)
- Гидрохлорид 2-(β -пиперидинобутирил)-
2-фенилпиперазидина-1,3 (СХЛ В·НСl)

Электронные спектры некоторых 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенных
1,3-дикетонов (CXLI)



Соединение	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	λ_{max} , нм (поглощение ϵ)		
CXLIв.HCl	C ₆ H ₅			(CH ₂) ₅	227(29000)	247(13200)	288(5500)
CXLIи.HCl	CH ₂ CH ₃	"	CH ₃	CH ₃	227(28000)	248(10700)	288(1100)
CXLIн.HCl	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	225(28000)	249(14000)	288(5600)

Таким образом, сочетание реакций алкилирования солей 1,3-дикетонов пропаргилгалогенидами и аминотилирования полученных 2-пропаргил-1,3-дикетонов позволило получить новый класс аминодикетонов - аминацетиленовые дикетоны, структуру которых можно считать достаточно обоснованной химическими и физико-химическими методами. Более того, строение аминацетиленовых дикетонов подтверждают исследования их реакционной способности (гл. 5.3 и 5.4).

5.2. К синтезу аминацетиленовых циклических дикетонов

Поиски возможностей синтеза аминацетиленовых β -дикетонов вызваны успехами в синтезе аминацетиленовых дикетонов. Это позволило бы сопоставить химические свойства и фармакологическую активность этих двух классов соединений. Наиболее перспективное решение намеченной задачи мы усмотрели в селективном гидрировании созданных аминацетиленовых 1,3-дикетонов (гл. 5.3). Для селективного каталитического гидрирования тройной связи до двойной в аминацетиленах наибольшей популярностью пользуются палладиевые катализаторы /109 - 112/. Гидрирование аминацетиленовых дикетонов (CXLI) в присутствии 5% палладия на сульфате бария показало, что процесс гидрирования аминацетиленовых дикетонов вопреки литературным данным трудно остановить на стадии образования аминацетиленовых дикетонов, и всегда образуются только предельные аминаалкилдикетоны (гл. 5.3). Стереоспецифично протекает гидрирование

аминоацетиленов натрием в жидком аммиаке, приводящее к транс-этиленовым аминам/12, 110/. Учитывая лабильность 2,2-дизамещенных 1,3-дикетонов по отношению к сильным нуклеофильным реагентам (гл. 5.4), от такого способа гидрирования пришлось отказаться. Поэтому центр тяжести исследований в этом направлении был перенесен на создание 2-(γ -бром- β -метилпропенил)-1,3-дикетонов (CXLY), способных аминироваться (Схема 7, путь А). Исследование реакции бромирования 2-металлил-2-замещенных индандионов-1,3 (CXI-III), полученных алкилированием солей 2-замещенных индандионов-1,3 2-метил-3-хлорпропеном-1 (хлористым металлиллом) в присутствии иодистого натрия (табл. 5), показало, что реакция протекает весьма своеобразно. В реакции выделяется бромистый водород, поэтому можно было ожидать, что вместо дибром-производного в реакции образуются бромпропенилдикетоны (CXLY). Они могли бы образовывать с аминами аминоэтиленовые дикетоны (CXLYI). Хотя данные элементарного анализа полученных продуктов полностью соответствуют ожидаемым продуктам (CXLY и CXLYI), систематическое изучение бромирования показало, что при бромировании образуются более сложные продукты, чем 2-(γ -бром- β -метилпропенил)-2-замещенные индандионы-1,3 (CXLY). В ИК спектрах полученных бромпродуктов наблюдают только одну частоту $\nu_{C=O}$ при 1712 см^{-1} , что свидетельствует о наличии в молекуле только одной карбонильной группы и выраженную частоту ν_{OH} при 3400 см^{-1} (табл. 6,

ПРЕВРАЩЕНИЯ 2-МЕТАЛЛИЛ-2-ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДАНДИОНОВ-1,3

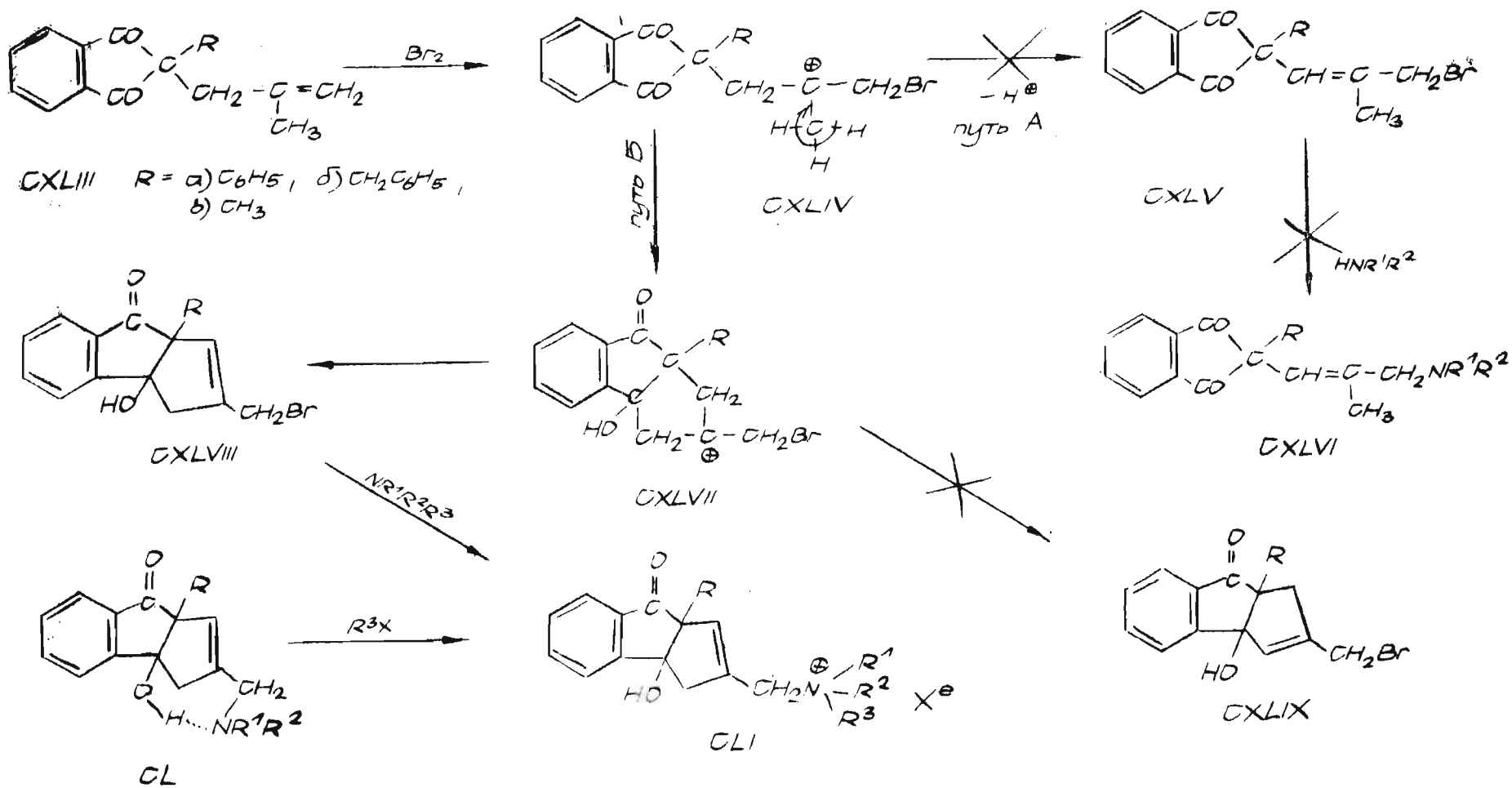
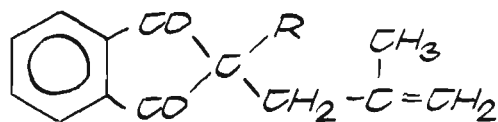


Схема 7

2-МЕТАЛЛИЛ-2-ЗАМЕЩЕННЫЕ ИНДАНДИОНЫ-1,3 (СХЛШ)



Соединение	R	Выход %	Т. пл., °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹			
					C	H	C	H	область 1800-1480		область 3600-2500	
									ν C=O	ν C=C	ν -CH ₃	ν =CH ₂
СХЛШа	C ₆ H ₅	86	100-101	C ₁₉ H ₁₆ O ₂	82,61	5,79	82,75	5,77	1744(66)	1650(42)	2950	2920
									1710(81)		2865	2850
СХЛШб	CH ₂ C ₆ H ₅	81	143-144	C ₂₀ H ₁₈ O ₂	82,47	6,02	82,73	6,25	1745(44)	1647(40)	2946	2926
									1707(58)			2843
СХЛШв	CH ₃	52	76-77	C ₁₄ H ₁₄ O ₂	78,34	6,88	78,48	6,59	1747(55)	1645(40)	2976	2924
									1717(77)		2874	

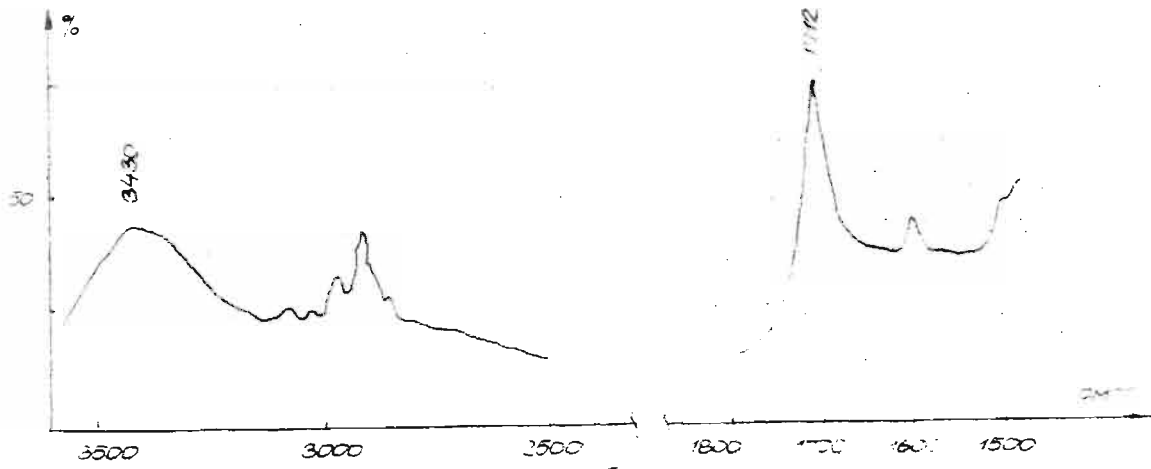


Рис. 5

1 - бромметил - 3 - фенол - 4 - оксим-гидрокси-о-СР-о 3-5
циклопента-1 (CXLVIII a)

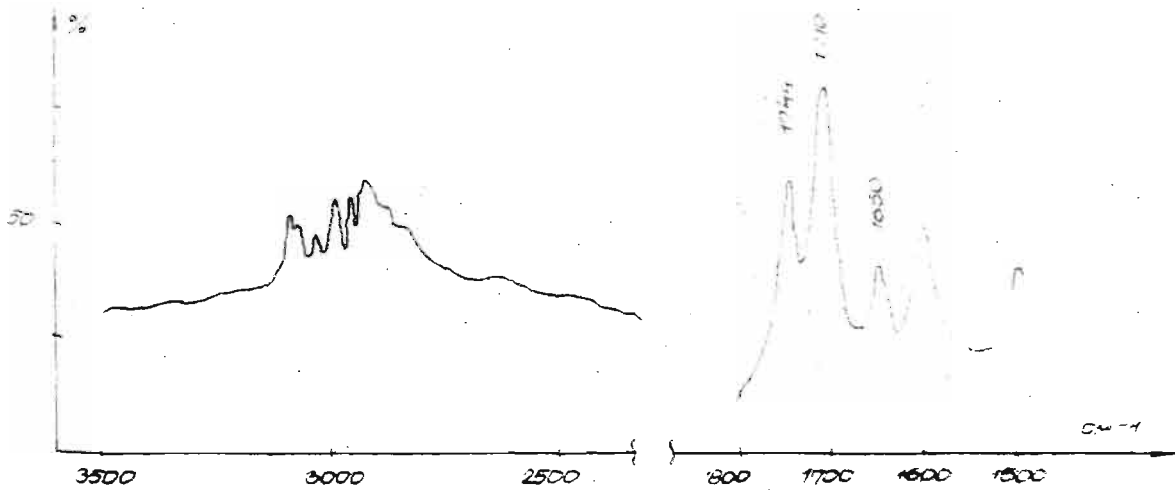


Рис. 6

2 - метилметил - 2 - фенолинданолон - 13 (CXLVIII a)

рис. 5). В ИК спектрах исходных 2-металлил-2-замещенных индандионов - I,3 (CXIШ), дикетонное строение которых не вызывает сомнений, наряду с раздвоенными частотами $\nu_{\text{C=O}}$ (β -дикетонной группировки в интервале 1740-1700 cm^{-1}) обнаружены еще частоты $\nu_{\text{C=C}}$ при 1650 cm^{-1} , но не обнаружены частоты ν_{OH} (табл. 5, рис. 6).

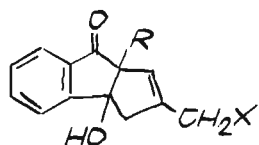
Электрофильное бромирование металилдикетонов (CXIШ) должно протекать через образование промежуточного карбониевого иона типа CXLYII /336/. Стабилизация этого иона в простейшем случае осуществляется либо присоединением бромидного аниона, либо отщеплением протона от углеродного атома в α -положении, как мы и ожидали в данном случае. Однако, известно, что весьма часто стабилизация карбокатионов сопровождается внутримолекулярными перегруппировками /337, 338/.

Из сказанного можно сделать вывод, что в результате бромирования 2-металлил-2-замещенных индандионов-I,3 образуются не бромпропенилиндандионы (CXLY) а бициклические системы - бромметилинданоноциклопентены (CXLYIII). Их образование можно объяснить (схема 7, путь Б) тем, что метильная группа карб-катиона (CXLYI), активированная положительным зарядом, присоединяется к пространственно близко расположенной карбонильной группе с образованием карбкатиона трициклической системы (CXLYIII). Подобные присоединения редко, но встречаются в литературе /339/.

В конечном счете трициклический карбокатион (СХЛУП) стабилизируется отщеплением протона. Более вероятным мы считаем отщепление протона от β -метиленовой по отношению к дикарбонильной группировке группы с образованием I-бромметил-3-замещенных-4-оксиинданано /2', 3' : 3, 4/ циклопентенов-I (СХЛУШ), чем образование их изомеров (СХЛИЖ), так как слабое индуктивное влияние карбонильных групп на β -положение облегчает ионизацию связи С-Н. Бромирование проводилось в хлороформе, четыреххлористом углероде и уксусной кислоте. При бромировании в уксусной кислоте удалось изолировать и охарактеризовать индивидуальное вещество бромметилиндананоциклопентен (СХЛУШа). Это подтверждает его хроматограмма на тонком незакрепленном слое адсорбента Al_2O_3 , так как наблюдают только одно единственное пятно, имеющее $R_f=0,53$ (Элюент-гептан: бензол:этилацетат=4:4:2). Бромпродукты СХЛУШб и СХЛУШв выделены в виде густых масел.

Бромметилиндананоциклопентены (СХЛУШ) с аминами образуют третичные амины (СЛ) и соли четырехзамещенного аммония (СЛИ). I-Аминометил-3-замещенные-4-оксиинданано /2', 3' : 3, 4/ циклопентены-I (СЛ)- белые кристаллические вещества, образующие с кислотами соли и алкилирующиеся по азоту с образованием солей четырехзамещенного аммония (СЛИ). В ИК спектрах аминов (СЛ), их солей и солей четырехзамещенного аммония (СЛИ) также как в спектрах исходных бромметилиндананоциклопентенов (СХЛУШ) наблюдают только одну частоту $\nu_{C=O}$.




I-Бромметил-3-замещенные-4-оксиинденоно/2, 3:3,4/ циклопентены-I и их аминопроизводные
(CXLYIII, CL, CLI)






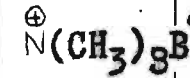
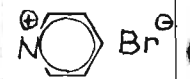

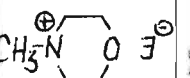
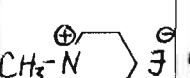
Соединение	R	X	Выход %	Т.пл. °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹		УФС max(нм)	Σ A _{C=O}	
						N	Галоген	N	Галоген	ν C=O	ν OH		ν C=O см ⁻¹	Σ A пр. ед.
CXLYIIIa	C ₆ H ₅	Br	82	141-142	C ₁₉ H ₁₅ BrO ₂		22,28		22,53	1712	3430	249(11500) 291(900)	1723	2,71
CLa	"	N(CH ₃) ₂	91	178-179	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₂	4,21		4,39			3280 ^{xx} _{III}	248(11500) 249(1700)	1752	2,54

xx) Спектр снят в растворе CHCl₃ в концентрации 2·10⁻²М

III - широкая полоса

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II	I2	I3	I4	I5
CLa.HCl	C_6H_5	$N(CH_3)_2$	80	226-227	$C_{21}H_{22}ClNO_2$	4,17	9,77	3,93	9,98	I7II	3I86			
CLб	"	$N(C_2H_5)_2$	90	176-177	$C_{23}H_{25}NO_2$	3,88		4,03						
CLв.HCl	"	"	72	235-236	$C_{23}H_{26}ClNO_2$	3,47	9,25	3,65	9,26	I7I7	3II4			
CLB	"		88	172-173	$C_{23}H_{23}NO_2$	3,8I		4,06						
CLB.HCl	"	"	86	243-244	$C_{23}H_{24}ClNO_2$	3,52	9,06	3,68	9,3I	I7IO	3082			
CLГ	"		90	138-139	$C_{24}H_{25}NO_2$	3,99		3,90		I708 3I70 3I70 ^{xx})	2900ш	248(II800) 294(I700)	I724	2,67
CLГ.HCl	"	"	85	240-24I	$C_{24}H_{26}ClNO_2$	3,70	8,82	3,54	8,98					
CLд	"		76	172-173	$C_{23}H_{23}NO_{3x}$	3,88		3,88		I7I7 3II0ш ^{xx})	2900ш	248(II500) I92(II00)	I724	2,56

x) Найдено %: C 76,68; H 6,48. Вычислено %: C 76,43; H 6,4I

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	II	I2	I3	I4	I5
CLД.HCl	C ₆ H ₅		85	I97-I98	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₃	3,83	8,64	3,52	8,93	I7I2	3I42			
CLe.HCl	CH ₃		6I	240-24I	C ₁₉ H ₂₄ ClNO ₂	4,30	10,4I	4,20	10,63	I7I8	3037			
CLж.HCl	CH ₃		58	224-225	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₃	3,92	10,37	4,17	10,56	I724	3I20			
CLIa	C ₆ H ₅		72	I63-I64	C ₂₂ H ₂₄ BrNO ₂	3,67	19,06	3,38	19,32					
CLIo	"		62	217-218	C ₂₄ H ₂₀ BrNO ₂	3,48	18,12	3,23	18,43					
CLIB	"		94	I47-I48	C ₂₄ H ₂₆ BrNO ₂	2,92	26,10	2,87	26,04	I726	3263			
CLIf	"		96	I83-I85	C ₂₄ H ₂₆ BrNO ₃	3,04	25,14	2,78	25,2I	I7I4	3200			
CLId	CH ₂ C ₆ H ₅		70	239-240	C ₂₆ H ₃₀ BrNO ₂	2,77	24,82	2,72	24,67	I709	3302	248(I0700) 290(I400)		
		Хлористоводородная соль 2-этиламино-2-фенилпиперидина-I										250(I5200) 296(2800)		

Частоты ν_{OH} оснований аминов (СL) сильно смещены по сравнению с исходными бромпроизводными (СХЛУШ). Они находятся в интервале 3000–2800 см^{-1} , и в растворах хлороформа или четыреххлористого углерода повышаются до 3200–3100 см^{-1} (табл. 6). В этом же интервале находятся частоты ν_{OH} солей аминов (СL), а для солей четырехзамещенного аммония наблюдают частоты ν_{OH} около 3350 см^{-1} (табл. 6).

Инданоноциклопентеновое строение для соединений СХЛУШ, СL и СLI подтверждает изучение и сопоставление суммарных интегральных интенсивностей поглощения карбонильных групп ($\sum A_{\text{C=O}}$) исходных металилиндандионов (СХLШ) и производных инданоноциклопентенов (СХЛУШ и СLI). Суммарные интегральные интенсивности поглощения карбонильных групп, рассчитанные для ИК спектров диоксановых растворов (в концентрациях $5 \cdot 10^{-2} \text{M}$) имеют численные значения 5,16 практических единиц^{х)} для 2-металлил-2-фенилиндандиона-1,3 (СХLШ а), и только 2,54 – 2,71 практических единиц для инданоноциклопентенов (СХЛУШ и СL), что свидетельствует о наличии в молекуле только одной карбонильной группы (табл. 6).

х) Практическая единица = $1 \cdot 10^4 \text{л.мол}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$

Это хорошо соответствует литературным данным /334/ - например, структурно весьма близкий инданоноциклопентенам I-этил-3-фенил-4-окси-4,5 (CO) бензоилен-5-фенилимидазолидинтион-2 имеет $A_{C=O} = 2,77$ практических единиц.

Инданоноциклопентеновое строение соединений CXLUШ, CL и CLI подтверждают также электронные спектры $1 \cdot 10^{-4} M$ растворов этих соединений в этаноле. Основной максимум для металил-индандионов (CXLUШ) обнаружен около 226 нм. Инданоноциклопентены (CXLUШ, CL и CLI) поглощают около 248 нм (табл. 6, рис. 7), что указывает на присутствие инданоновой системы в молекуле. Для наглядности сравнения на рисунке 7 приведен электронный спектр другого представителя производных инданонона-I - гидрогенхлорида 2-этиламино-2-фенилинданонона-I, который также характеризуется $\lambda_{\text{макс}}$ при 250 нм ($\lg \epsilon = 2,2$).

Таким образом, для продуктов бромирования 2-металил-2-замещенных индандионов-I,3 (CXLUШ) и соответствующих аминопроизводных (CL и CLI) инданоноциклопентеновое строение следует считать доказанным, ибо только ему соответствуют данные, полученные физико-химическими методами исследования. Циклизация такого рода довольно необычна и, безусловно, требует дальнейшего самостоятельного исследования для выяснения того, характерна ли она всем 2-металил-I,3-дикетонам или только циклическим I,3-дикетонам, или же эта циклизация свойственна только 2-металилиндандионам-I,3. Важно то, что она позволяет получить бициклические системы, содержащие угловые заместители. Подобные структурные элементы характерны биологически важным системам гормонов.

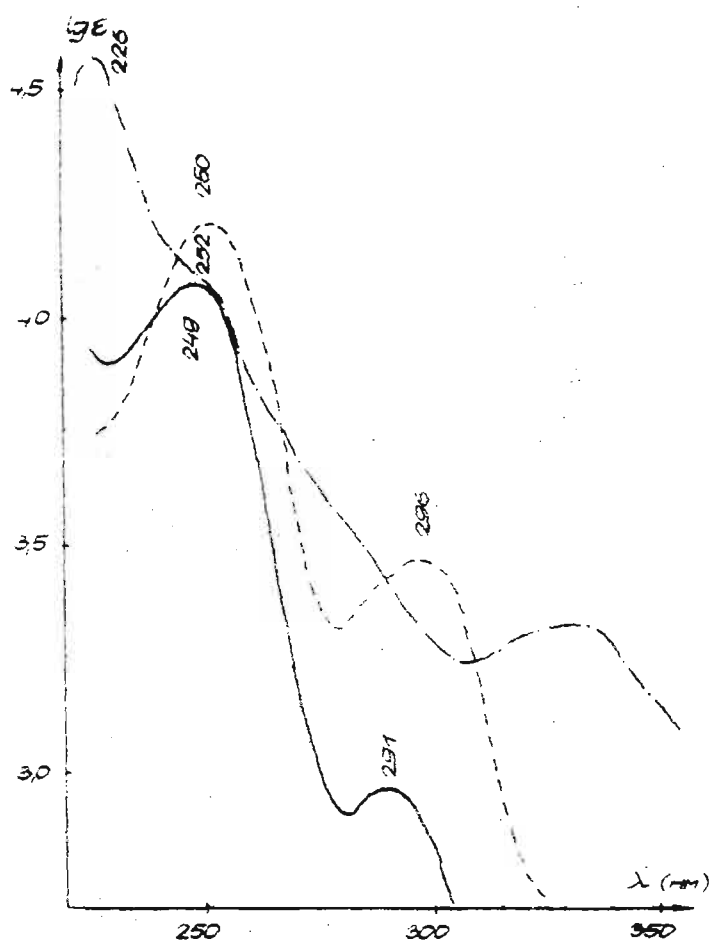


Рис. 7

- 2-Метиллил - 2-фенилинданцион - 1,3
- Гидрохлорид 2-этилпиперидин - 2-фенил-инданциона - 1
- · - 1-Бромэтил - 3-фенил - 4-оксипиперидин [2,3':3,4] циклопентен - 1

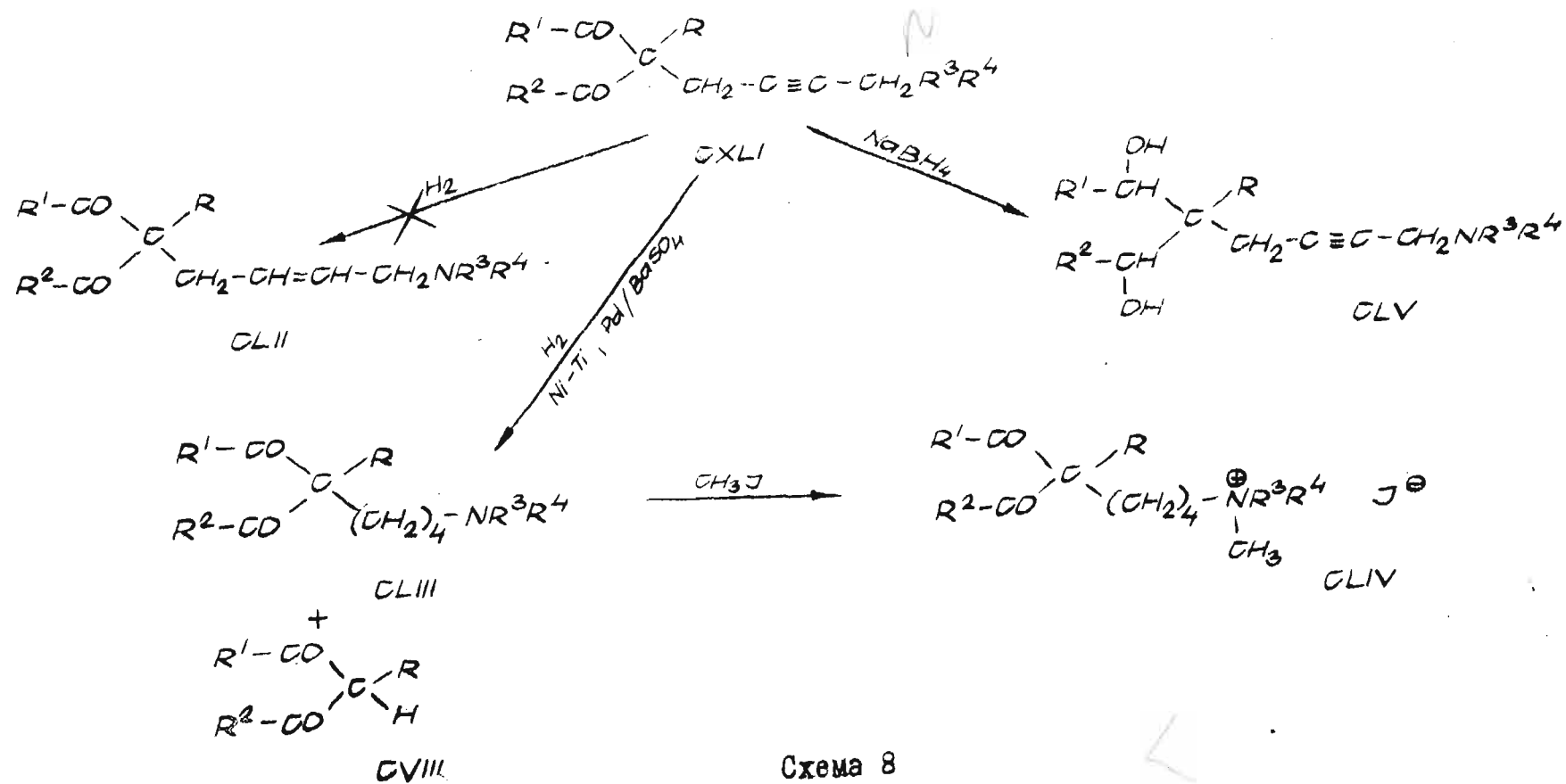
5.3. Селективное гидрирование аминоацетиленовых дикетонов

В аминоацетиленовых дикетонах (CXLI) способны гидрироваться как карбонильные группы, так и тройная связь. Это помогло бы привести к этиленовым и предельным аминодикетонам, а также к аминоацетиленовым диолам. Несмотря на то, что селективное гидрирование 2-(δ -аминобутинил)-1,3-дикетонов (CXLI) в соответствующие 2-(δ -аминобутенил)-1,3-дикетоны (CLII), не осуществлялось (гл. 5.2), аминоацетиленовые дикетоны (CXLI) скрывают в своем строении потенциальные возможности синтеза предельных аминобутилдикетонов и δ -аминобутинилдиолов. Именно поэтому изучение реакционной способности аминоацетиленовых дикетонов в условиях селективного гидрирования представляет интерес.

5.3.1. 2-(δ -Аминобутил)-1,3-дикетоны

Известно/340/, что тройная связь каталитически гидрируется легче других кратных связей. Эти соображения были положены в основу селективного гидрирования тройной связи 2-(δ -аминобутинил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (CXLI). Как уже говорилось выше (гл. 5.2), при гидрировании в присутствии 5% палладия на сульфате бария не изменяется скорость поглощения водорода после поглощения одного моля водорода. Если после поглощения одного моля водорода гидрирование прекращают, то получают маслообразную смесь продуктов, в которой присутствует аминоацети-

СЕЛЕКТИВНОЕ ГИДРИРОВАНИЕ АМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫХ ДИКЕТОНОВ

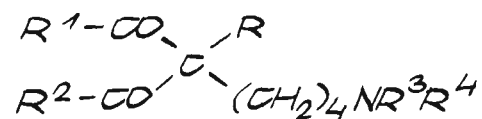



леновый исходный дикетон (определен спектроскопически). Гидрирование до прекращения поглощения водорода завершается образованием предельных 2-(β -аминобутил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СЛШ), а не этиленовых аминодикетонов (СЛП). Гидрирование в присутствии титаново-никелевого скелетного катализатора также приводит только к предельным аминобутилдикетонам (СЛШ), выход которых составляет 60 - 94% (схема 8).


2-(β -Аминобутил)-2-замещенные-1,3-дикетоны (СЛШ) - белые кристаллические вещества, которые образуют стабильные смолы с неорганическими и органическими кислотами. Легко протекает их алкилирование с образованием соответствующих солей четырехзамещенного аммония (СЛИУ). В ИК спектрах насыщенных аминодикетонов (СЛШ и СЛИУ) отсутствуют частоты тройной связи дизамещенных ацетиленов в интервале $2260-2200\text{ см}^{-1}$, и сохраняются характерные β -дикарбонильной группировке дуплеты частот в интервале $1745-1700\text{ см}^{-1}$ (табл.7).

Подробное изучение процесса каталитического гидрирования аминоацетиленовых дикетонов (СХЛІ) показало, что наряду с образованием насыщенных аминоалкилдикетонов (СЛШ) протекает гидрогенолитический разрыв связи между C_2 -атомом 1,2-дикарбонильной группировки и аминоацетиленовым остатком. Об этом свидетельствует возможность выделить из реакционной среды соответствующие 2-монозамещенные-1,3-дикетоны (СУШ). Интересно отметить, что гидрогенолитический разрыв $\text{C}-\text{C}$ связи у аминоацетиленов циклогександионового ряда выражен сильнее,


2-(δ-Аминобутил)-2-замещенные-1,3-дикетоны (СЛШ) и их соли




Соединение	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход %	Т. пл. °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹) C=O (% погл.)
								N	Cl	N	Cl	
СЛШа	C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	94	118-119	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂	3,96		4,01		1733(50) 1697(76)
СЛШа.HCl	"	"	"	"	78	193-194	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₂	3,72	9,20	3,63	9,19	1736(60) 1704(92)
СЛШб.HCl	"	"	(CH ₂) ₅		71	184-185	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₂	3,74	9,21	3,52	8,91	1741(36) 1704(74)
СЛШв	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		96	74-75	C ₂₃ H ₂₅ NO ₃	4,03		3,85		


I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
СЛШВ.НСИ	C_6H_5		$(CH_2)_{12}$	$(CH_2)_{12}$	91	233-235 ^x)	$C_{23}H_{26}ClNO_3$	3,66	8,75	3,50	8,87	I750(54) I710(92)
СЛШГ	CH_2CH_5	"	CH_3	CH_3	89	80-81	$C_{22}H_{25}NO_2$	4,16		4,18		
СЛШГ.НСИ	"	"	"	"	69	209-211 ^x)	$C_{22}H_{26}ClNO_2$	4,00	9,67	3,77	9,53	I742(52) I708(78)
СЛШД.НСИ	"	"	C_2H_5	C_2H_5	76	I95-I96	$C_{24}H_{30}ClNO_2$	3,52	8,97	3,50	8,87	I741(56) I705(80)
СЛШЕ.НСИ	"	"	$(CH_2)_5$		86	202-203	$C_{25}H_{30}ClNO_2$	3,35	8,58	3,40	8,61	I743(48) I702(77)

x) Плавится с разложением

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CLIII	CH ₂ C ₆ H ₅		(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		97	77-78	C ₂₄ H ₂₇ NO ₃	3,95		3,71		I742(47) I707(84)
CLIII.HCl	"	"		- " -	90	182-183	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₃	3,67	8,84	3,38	8,57	I740(52) I703(82)
CLIII.HCl	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	72	208-209	C ₁₈ H ₂₆ ClNO ₂	4,41	10,94	4,33	10,95	I739(50) I706(87)
CLIII.C ₂ H ₂ O ₄	"	"		(CH ₂) ₅	61	188-189	C ₂₁ H ₂₇ NO ₆ xx)	3,69		3,60		I737(46) I703(65)
CLIII	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		93	77-78	C ₁₈ H ₂₃ NO ₃	4,37		4,65		
CLIII.HCl	"	"		- " -	77	186-187	C ₁₈ H ₂₄ ClNO ₃	4,27	10,50	4,15	10,50	I742(48) I702(74)

xx) Найдено %: C 64,59; H 6,91. Вычислено %: C 64,76; H 6,99

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CL III. HCl	CH ₂ CH ₅		CH ₃	CH ₃	61	I62-I63	C ₂₁ H ₃₂ ClNO ₂	3,95	9,80	9,85	9,69	I712(48) I681(65)
CL III. C ₂ H ₂ O ₄	"	"	"	"	60	55-60 ^x)	C ₂₃ H ₃₃ NO ₆	3,60		3,34		I718(41) I691(58)
CL III. HCl	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	66	I56-I57	C ₂₃ H ₃₆ ClNO ₂	3,71	8,97	3,56	8,99	I714(60) I685(70)
CL III. HCl	"	"	(CH ₂) ₅		68	I58-I59	C ₂₄ H ₃₆ ClNO ₂	3,68	8,58	3,45	8,73	I710(60) I684(78)
CL III. C ₂ H ₂ O ₄	"	"	- " -		62	I42-I46 ^x)	C ₂₆ H ₃₇ NO ₆	3,30		3,05		I724(43) I692(53)
CL No. HCl	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		66	I84-I85	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₃	3,58	8,70	3,43	8,93	I719(38) I692(67)

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
СLMo.C ₂ H ₂ O ₄	CH ₂ C ₆ H ₅		(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		62	158-161	C ₂₅ H ₃₅ NO ₇ ^{xxx)}	3,27		3,04		I730(42) I702(60)
СLIII	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	85	42-43	C ₁₇ H ₃₁ NO ₂	4,84		4,97		I721(60) I689(77)
СLIII.HCl	"	"	"	"	67	201-202	C ₁₇ H ₃₂ ClNO ₂	4,55	10,97	4,41	11,15	I722(32) I693(72)
СLIIIp	"	"	(CH ₂) ₅		90	59-61	C ₁₈ H ₃₁ NO ₂	4,58		4,77		I723(68) I691(90)
СLIIIp.HCl	"	"	"	"	64	221-222	C ₁₈ H ₃₂ ClNO ₂	4,46	10,64	4,25	10,75	I724(45) I693)75
СLIIIc.HCl	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		63	208-209	C ₁₇ H ₃₀ ClNO ₃	4,24	10,63	4,22	10,68	I720(60) I688(78)

xxx) Найдено %: С 63,17; Н 7,90. Вычислено % : С 62,89; Н 7,64

чем у соответствующих производных индандионового ряда. В первом случае из реакционной среды выделены 2-замещенные димедоны с выходом 7 - 8 %, во втором - 2-замещенные индандионы - I,3 с выходом всего лишь I,5 - 2% от исходных аминокетеновых дикетенов.

5.3.2. 2-(β -Аминобутирил)-I,3-диолы

Гидрированию I,3-дикетенов до I,3-диолов посвящено несколько работ. Изучены как химические, так и каталитические способы гидрирования /34I-346/. Наличие в молекуле аминокетеновых кетенов тройной связи ограничивает количество восстановителей, пригодных для селективного гидрирования карбонильных групп. Выше (гл. 5.3.I) уже говорилось о том, что каталитически тройная связь гидрируется значительно легче связи C=O. Поэтому пришлось использовать химические способы гидрирования. Наиболее перспективным казался недавно /345, 346/ разработанный способ гидрирования I,3-дикетенов борогидридом натрия. Имеется указание /II2/, что продолжительным кипячением с алюмогидридом лития возможно восстановление тройной связи в аминокетенолах до двойной. Борогидридом натрия, который является менее энергичным восстановителем, аминокетеновые дикетены (CXLI) при комнатной температуре восстанавливаются до 2-(β -аминобутирил)-2-замещенных I,3-диолов (CLV). Гидрирование 2-амино-2-замещенных индан-

дионов-1,3 борогидридом натрия в соответствующие 1,3-диолы протекает строго стереоспецифично /345/. Это объясняют участием амино- и карбонильной группы в образовании циклического переходного комплекса /345/. Аминоацетиленовые 1,3-диолы (СLУ) в результате гидрирования образуются как низкоплавкие твердые вещества или даже масла, из которых только повторной кристаллизацией удается выделить индивидуальные вещества. В ИК спектрах этих масел не обнаружены полосы поглощения карбонильных групп в интервале $1750 - 1670 \text{ см}^{-1}$. Таким образом, исключена возможность загрязнения продуктов реакции исходными diketонами. Это заставляет думать, что в данном случае предпочтительно образуется смесь цис- и транс-диолов, так как здесь исключается возможность образования циклических переходных комплексов, а атака электрофильных центров карбонильных групп анионом борогидрида одинаково вероятна с обеих сторон дикарбонильной группировки. Соотношения цис- и транс-изомеров, повидимому, определяются пространственными факторами аминоацетиленовых diketонов (СХLI).

Маслообразные и низкоплавкие смеси диолов (СLУ) образуют со щавелевой кислотой оксалаты (табл. 8). В ИК спектрах поглощения оксалатов (СLУ) отсутствуют характерные β -дикарбонильной группировке рездвоенные максимумы поглощения в интервале $1750 - 1680 \text{ см}^{-1}$, сохраняются характерные дизамещенным ацетиленом частоты $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ в интервале $2260 - 2200 \text{ см}^{-1}$, и появляются частоты ν_{OH} в интервале $3430 - 3300 \text{ см}^{-1}$ (табл. 8, рис. 8).

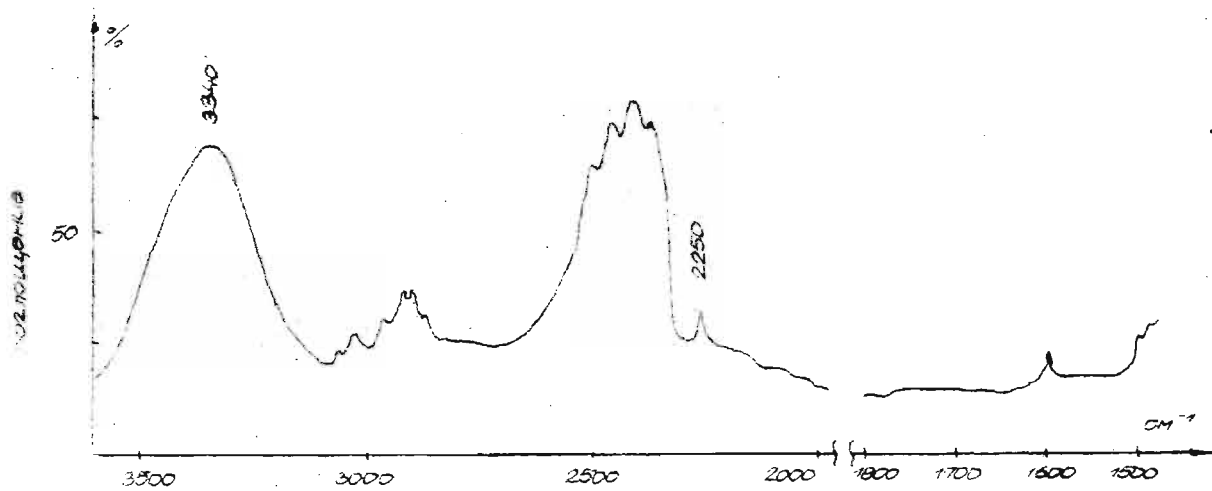


Рис. 3

Оксалат 2-(δ -пиперидинобутирил) - 2-бензилиндандиола - 1,3
(GLV в $C_2H_2O_4$)

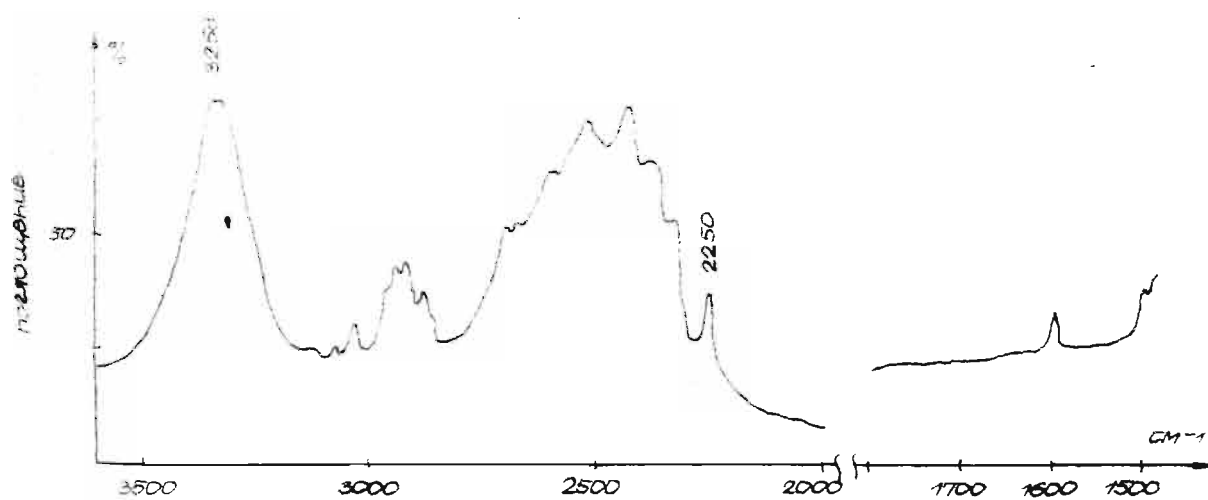
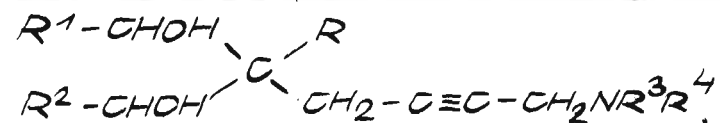





Рис. 3

Гидрохлорид 2-(δ -пиперидинобутирил) - 2-фенил индандиола - 1,3
(GLV HCl)

Оксалаты 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенных-1,3-диолов (СЛУ. С₂Н₂О₄)




Соединение С ₂ Н ₂ О ₄	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход %	Т. разл. °С	Суммарная формула	Найдено, %			Вычислено, %			ИКС, см ⁻¹	
								С	Н	N	С	Н	N	C≡C	OH
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
СЛУа	C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	68	85-90	C ₂₅ H ₂₉ NO ₆	68,34	7,07	3,50	68,38	6,65	3,19	2242	3339
СЛУб	"	"	(CH ₂) ₅		71	50-55	C ₂₆ H ₂₉ NO ₆	68,94	6,48	2,87	69,16	6,47	3,10	2251	3374
СЛУв	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		79	58-62	C ₂₅ H ₂₇ NO ₇	65,94	6,14	2,84	66,21	6,00	3,09	2258	3383
СЛУг	CH ₂ C ₆ H ₅	"	CH ₃	CH ₃	64	75-80	C ₂₄ H ₂₇ NO ₆	67,53	6,55	3,02	67,75	6,40	3,29	2250	3340
СЛУд	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	69	65-70	C ₂₆ H ₃₁ NO ₆	68,69	7,04	3,42	68,85	6,89	3,09	2236	3425

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
CLYe	CH ₂ C ₆ H ₅			(CH ₂) ₅	72	100-105	C ₂₇ H ₃₁ NO ₆	69,40	6,74	3,15	69,66	6,71	3,01	2250	3340
CLYx	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		80	95-100	C ₂₆ H ₂₉ NO ₇	66,64	6,50	2,99	66,79	6,25	3,00	2256	3342
CLYz	CH ₃	"		(CH ₂) ₅	74	76-80	C ₂₁ H ₂₇ NO ₆	64,71	6,80	3,78	64,76	6,99	3,60	2247	3342
CLY	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		76	60-64	C ₂₀ H ₂₅ NO ₇	61,30	6,51	3,49	61,37	6,44	3,58	2241	3376
CLYk	CH ₂ C ₆ H ₅		CH ₃	CH ₃	50	120-125	C ₂₃ H ₃₃ NO ₆	66,02	8,07	3,61	65,95	7,93	3,34	2236	3360
CLYn	"	"		(CH ₂) ₅	42	79-84	C ₂₆ H ₃₇ NO ₆			3,31			3,05	2250	3403

Повторной кристаллизацией из смеси диолов (С₂У) выделены некоторые высокоплавкие индивидуальные 1,3-диолы. Они плохо растворяются в эфире и с п-нитробензальдегидом не образуют циклических ацеталей свойственных цис-1,3-диолам /347/. Учитывая это, им возможно следует приписать транс-диольное строение. Из кристаллических оснований 1,3-диолов /С₂У/ легко получают соответствующие гидрогенхлориды (С₂У.НСl) - высокоплавкие белые вещества, отлично растворимые в воде без заметного гидролиза. В ИК спектрах индивидуальных 1,3-диолов (С₂У) и их гидрогенхлоридов обнаружены частоты дизамещенных ацетиленов в области 2262 - 2210 см⁻¹ и гидроксильных групп в области 3400 - 3250 см⁻¹, и отсутствуют частоты β-дикарбонильной группировки в области 1750 - 1680 см⁻¹ (табл. 9, рис. 9).

Таким образом, исследованием реакционной способности 2-(δ-аминобутирил)-1,3-дикетонов в условиях селективного гидрирования достигнуты две цели. Во-первых, разработан удобный способ получения δ-аминобутирил-дикетонов, весьма трудно получаемых другим путем. В комплексе реакции алкилирования солей 1,3-дикетонов пропаргилгалогенидами, аминометилирования полученных пропаргилдикетонов и каталитического гидрирования аминоацетиленовых дикетонов являются оригинальным решением δ-аминирования 1,3-дикетонов. Во-вторых, гидрированием борогидридом натрия показана возможность перехода от аминоацетиленовых дикетонов к аминоацетиленовым 1,3-гликолям, синтез которых иным путем затруднен.

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
CLYH.HCl	CH ₂ CH ₃		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	65	183-184	C ₂₃ H ₃₆ ClNO ₂	3,75	9,02	3,55	8,99	226I	3366
CLYH	"	"		(CH ₂) ₅	45	165-166	C ₂₄ H ₃₅ NO ₂	4,05		3,94		2229	3297
CLYH.HCl	"	"		-"-	61	221-222	C ₂₄ H ₃₆ ClNO ₂	3,44	8,79	3,45	8,73	3232	3338
CLYH	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	62	98-99	C ₁₇ H ₃₁ NO ₂	5,22		4,97		2210	3403

5.4. Взаимодействие ацетиленовых дикетонов с нуклеофильными агентами

Циклические 2,2-дизамещенные-1,3-дикетоны под действием сильных нуклеофильных агентов образуют продукты раскрытия цикла /342, 348 - 351/. Это позволяет получать кетокарбоновые кислоты или их производные. Раскрытием пятичленного цикла 2,2-дизамещенных индандионов-1,3 получены производные о-ацилбензойных кислот /342, 348 - 350/. Однако, для получения ацетиленовых кетокарбоновых кислот подобные реакции не применялись. В литературе описаны только ацетиленовые α -кетокарбоновые кислоты /240, 247, 249, 259/, поэтому следовало изучить возможности использования этой реакции для получения как других ацетиленовых кетокарбоновых кислот, так и не описанных в литературе аминокетокарбоновых кислот. С этой целью были поставлены опыты взаимодействия аминокетокарбоновых дикетонов (СХLI) с нуклеофильными агентами. Известно, что под действием сильных нуклеофильных агентов аминокетокарбоны изомеризуются /22, 23, 25 - 28, 132 - 138, 352/ но это требует более жестких условий.

Раскрытие циклов циклических аминокетокарбоновых дикетонов протекает очень легко. Так, 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенные индандионы-1,3 (СХLI) под кратковременным действием 10% раствора едкого кали полностью превращаются в калиевые соли о-(2-замещенных- δ -аминогексин-4-оил)-бензойных кислот (СLVI).

СИНТЕЗ АМИНОАЦЕТИЛЕНОВЫХ КЕТОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

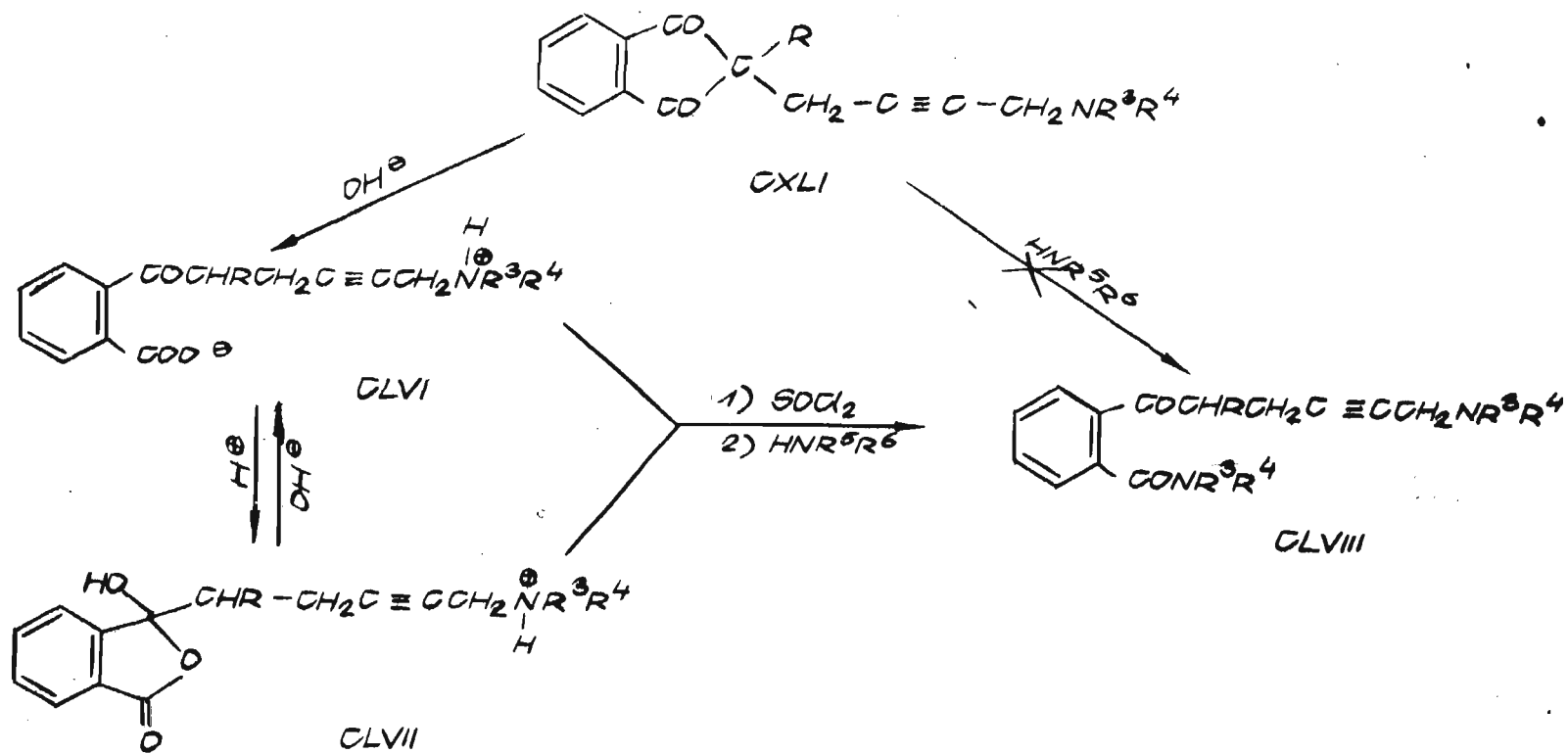


Схема 9

Подкислением щелочных растворов удается выделить аминокетональные кетокислоты СЛУІ (схема 9). Эти кислоты как γ^2 -кетокислоты существуют в равновесии с соответствующими лактонами (СЛУІІ). Осторожным подкислением щелочных растворов до нейтральной реакции удается выделить кислоты (СЛУІ), но в кислой среде они частично или полностью переходят в оксилактонную форму (СЛУІІ). Ни аминокетональные кетокислоты (СЛУІ), ни их лактоны (СЛУІІ) не имеют четких температур плавления, притом обе формы плавятся примерно в одинаковом интервале. Их можно отличить только по ИК спектрам. Для кислот (СЛУІ) в ИК спектрах наиболее характерны: максимум поглощения карбоксилатаниона при 1619 см^{-1} , максимум поглощения ароматической карбонильной группы при 1682 см^{-1} и интенсивная широкая полоса поглощения соли третичного амина при $\sim 2200 \text{ см}^{-1}$ (рис. 10), которая, по-видимому, маскирует слабую полосу поглощения $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ дизамещенного ацетилена в интервале $2260 - 2200 \text{ см}^{-1}$. Таким образом, спектральные данные позволяют считать, что аминокислоты (СЛУІ) в нейтральной среде существуют в виде внутренних солей. ИК спектры лактонов (СЛУІІ) существенно отличаются от спектров кислот. В них наиболее характерны максимумы поглощения лактонной карбонильной группы при 1765 см^{-1} , третичной гидроксильной группы при 3200 см^{-1} и тройной связи дизамещенного ацетилена при 2255 см^{-1} (рис. 11), но не обнаружены максимумы

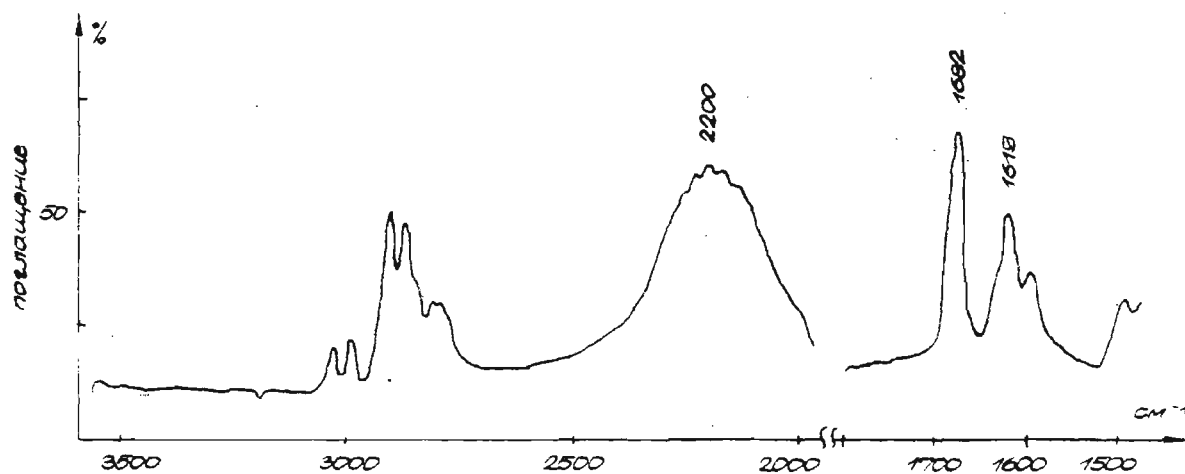


Рис. 10

o-(2-ФЕНИЛ - 6-ПИПЕРИДИНОГЕКСАН - 4-ОЛ) - БЕНЗОЙНАЯ
КИСЛОТА (GLVI)

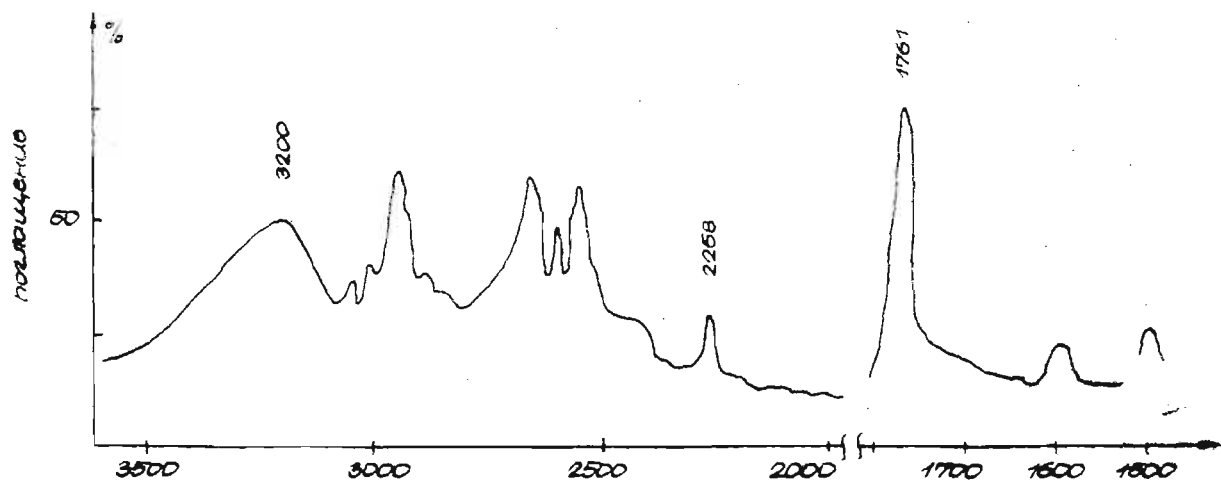


Рис. 11

ЛАКТОН o-(2-ФЕНИЛ - 6-ПИПЕРИДИНОГЕКСАН - 4-ОЛ) -
БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (GLVII б)

поглощения ни ароматической карбонильной группы, ни карбоксилатаниона.

В кислой среде аминокетиленовые кетокислоты существуют в лактонной форме; гидрогенхлориды этих кислот имеют лактонное строение (СЛУП), независимо от того, приготовлены ли они из кислоты (СЛУ1) или из лактона (СЛУП). Гидрогенхлориды – белые кристаллические высокоплавкие вещества. В их ИК спектрах наиболее характерны максимумы поглощения лактонной карбонильной группы при 1765 см^{-1} и тройной связи дизамещенного ацетилена при 2248 см^{-1} (табл. 10, рис. 12).

В электронных спектрах лактонов аминокетиленокетокарбоновых кислот (СЛУП) и их гидрогенхлоридов имеются две характерные полосы поглощения, имеющие λ_{max} 225 нм ($\epsilon = 8000$) и 278 нм ($\epsilon = 900$) (рис. 13). Наши результаты хорошо согласуются с литературными данными по электронным спектрам оксифталидов /342/. Например, структурно родственный лактонам (СЛУП) лактон о-(2-метилбутироил)-бензойной кислоты поглощает при 230 нм ($\epsilon = 8000$) и 278 нм ($\epsilon = 870$), что подтверждает лактонное строение соединений (СЛУП).

Оценка литературных данных /2, 350/ позволяла ожидать, что действие достаточно нуклеофильного вторичного амина на 2-(β -аминобутирил)-2-замещенные индандионы I,3 (СХLI) приведет к раскрытию пятичленного индандионового цикла с образованием соответствующих амидов о-ацилбензойных кислот. Однако оказалось, что аминокетиленовые дикетоны (СХLI) весьма устойчивы по отношению к аминам: после продолжительного кипячения в пиперидине (до 25 часов) или в пиперидине в присутствии гидрогенхлорида пиперидина /351/

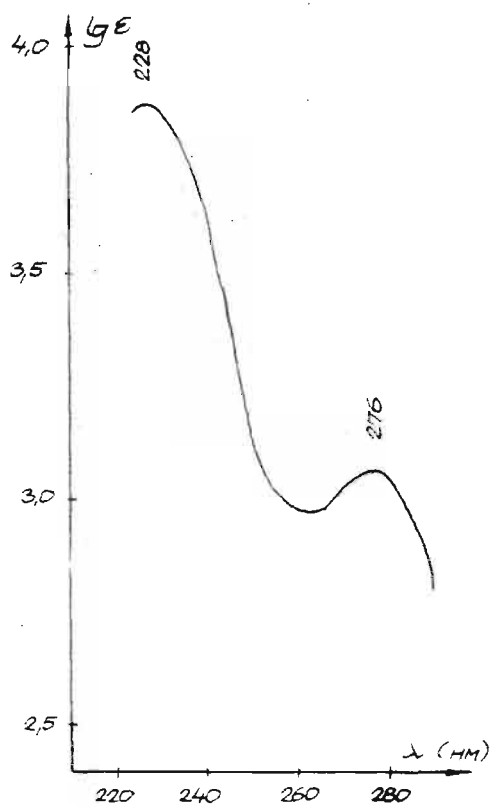
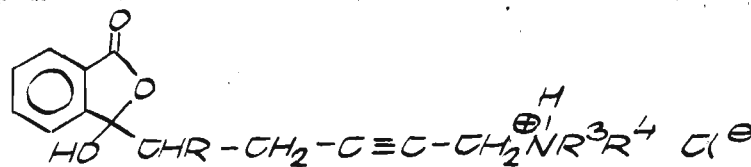


Рис. 13

Гидрохлорид лактона о-(2-фенил-6-пиперидиногексан-4-ил) бензойной кислоты (OLVIII Б)

Гидрогенхлориды лактонов α -(2-замещенных- β -аминогексин-4-оил)-бензойной кислоты
(СЛУП.НСІ)



Соединение .НСІ	R	R ³	R ⁴	Выход %	Т.пл., °С	Суммарная формула	Найдено, %				Вычислено, %			ИКС, см ⁻¹	УФС, нм (ε)
							N	Cl	N	Cl	C=O	OH	C≡C		
СЛУПа	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	72	166-167	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₃	3,42	9,10	3,50	8,87	1767	3153	2243		
СЛУПб	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₅		67 69	187-188	C ₂₄ H ₂₈ ClNO ₃	3,44	8,79	3,40	8,61	1766	3087	2257	228(7600 276(1100	
СЛУПв	C ₆ H ₅	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂			193-194	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₄	3,58	8,76	3,38	8,57	1758	3112	2252	225(8500 275(1400	

раскрытия индандионового пятичленного цикла не обнаружено и с количественным выходом были выделены исходные вещества. Трудно объяснить такую устойчивость. Возможно, что раскрытию пятичленного цикла мешают пространственные препятствия, не допускающие подход нуклеофильного амина к карбонильным группам.

Амиды (СЛУШ) удается получить из кислот (СЛУГ) или из лактонов (СЛУП) последовательным действием хлористым тионилом и вторичным амином. Так получен оксалат пиперидина *o*-(2-метил-6-морфолиногексин-4-оил)-бензойной кислоты /СЛУШ, $R = \text{CH}_3$, R^3 и $R^4 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, R^5 и $R^6 = (\text{CH}_2)_5$ /.

В ИК спектре этого амида наиболее характерны частоты амидной СО группы при 1626 см^{-1} , ароматически-алифатической кетогруппы при 1674 см^{-1} и $\nu_{\text{C}\equiv\text{C}}$ дизамещенного ацетилена при 2258 см^{-1} (рис. 14).

Таким образом, выяснено, что циклические аминокетиленовые дикетоны с нуклеофильными агентами реагируют с раскрытием цикла. Под действием водной щелочи образуются аминокетиленовые кетокетонные кислоты - весьма интересные полифункциональные аминокислоты. В кислой среде они как γ' -кетокислоты превращаются в соответствующие лактоны, и это открывает путь к синтезу аминокетиленовых лактонов, которые требуют более подробных самостоятельных исследований.

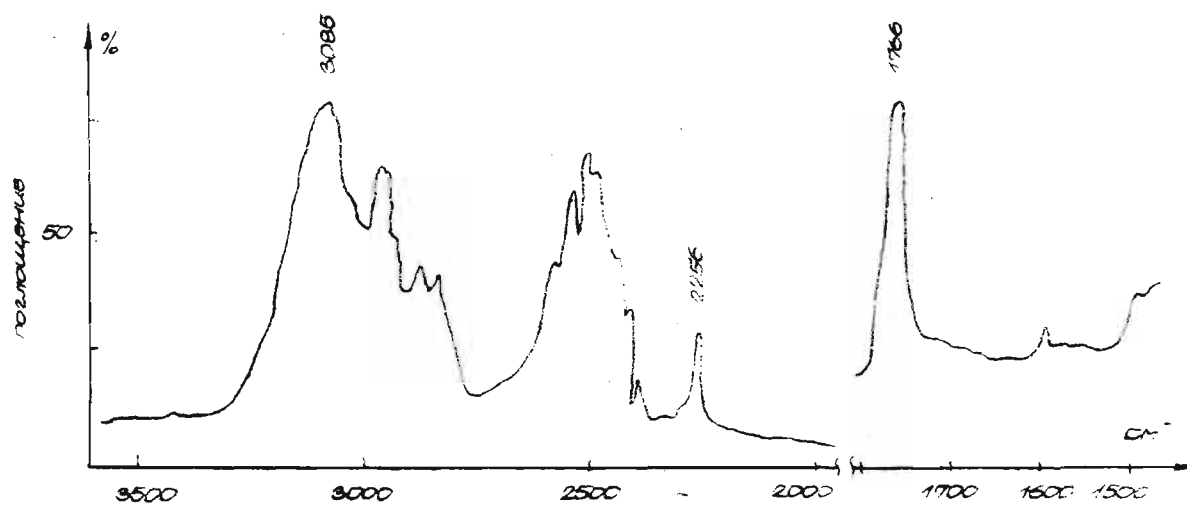


Рис. 12

Гидрохлорид лактона о-(2-фенил-6-пиперидиногексил-4-оил)-бензойной кислоты (CLVII · HCl)

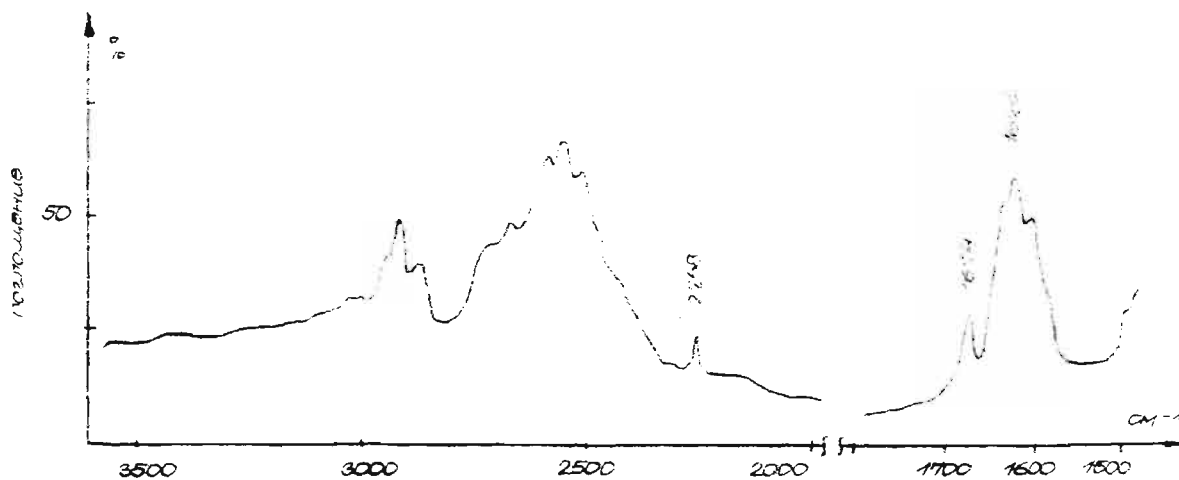


Рис. 14

Оксалат пиперидида о-(2-метил-6-морфолиногексил-4-оил)-бензойной кислоты (CLVIII $C_{21}H_{26}O_4$)

6. АМИНОТРИКЕТОНЫ

Аминокетоны и аминокетонны сравнительно широко изучены, чего нельзя сказать об аминотрикетонах. Благодаря своим структурным особенностям весьма интересными являются аминотрикетоны (СLIX), содержащие карбонильные группы, расположенные в положениях I,3 и I,4 по отношению друг к другу. Как β -, так и γ -дикетоны широко используются для синтеза различных гетероциклических соединений. Поэтому такое выгодное расположение карбонильных групп в изученных аминотрикетонах (СLIX) в дальнейшем позволит синтезировать аминотрикетонные гетероциклические системы. Кроме того, аминотрикетоны могут представить самостоятельный интерес как потенциальные фармакологически активные вещества с нейтро- и психотропным спектром действия; но для них не исключено также бактериостатическое и бактерицидное действие.

6.1. Получение аминотрикетонов

Наиболее перспективным методом получения аминотрикетонов (СLIX, n=2) является гидратация легко доступных аминоацетилендикетонов (СXLI) (схема 10). Хотя гидратация аминоацетиленов протекает труднее самих ацетиленов и часто не бывает успешной (гл. 1.3.2.), все же имеется много примеров, где гидратацией аминоацетиленов удалось получить аминокетоны. Труднее всех гидратируются α -аминоацетилены. Поэтому не удивительно, что аминоацетиленовые дикетоны (СXLI) гидратируются в несколько

ПОЛУЧЕНИЕ АМИНОТРИКЕТОНОВ

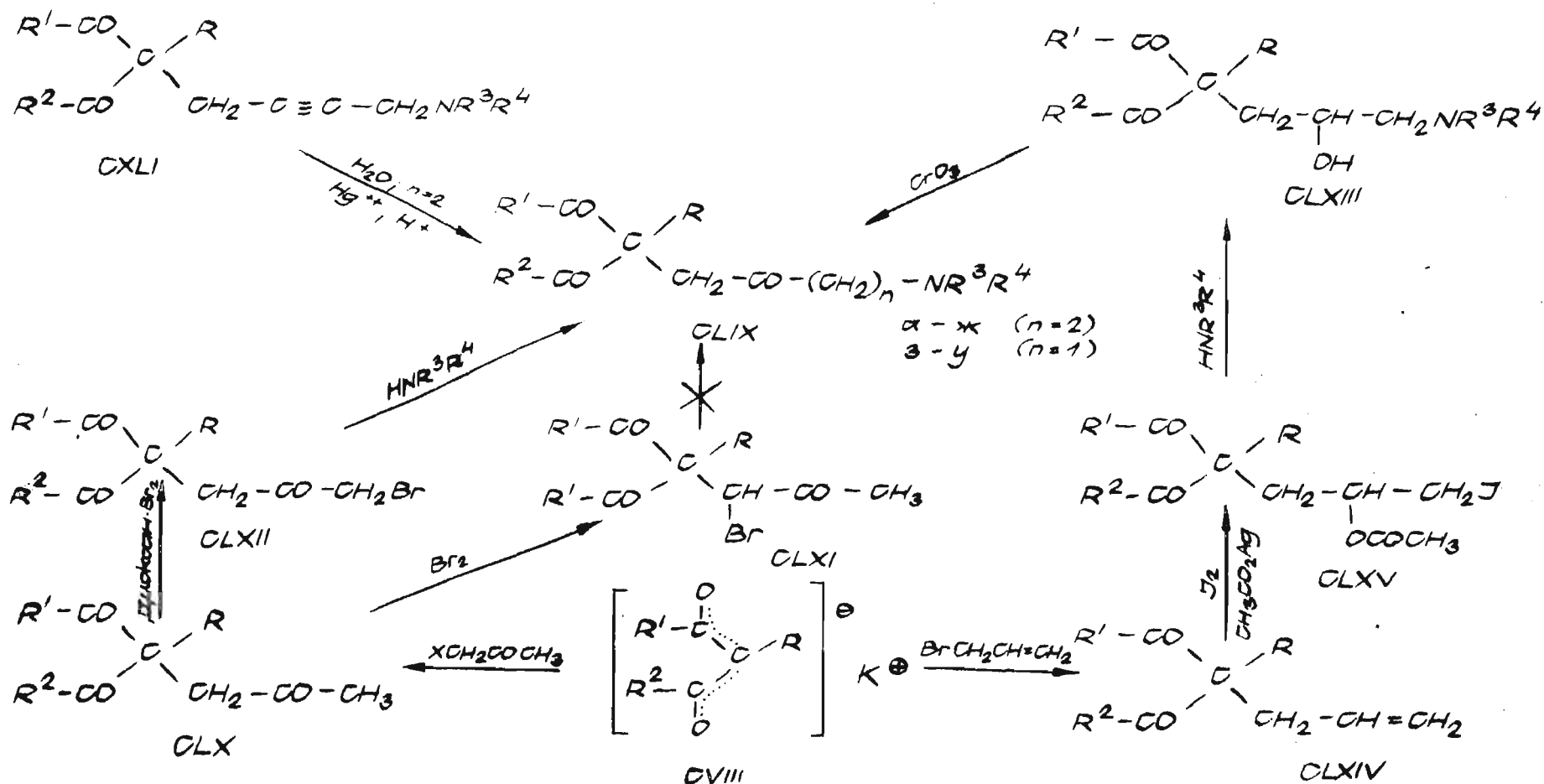


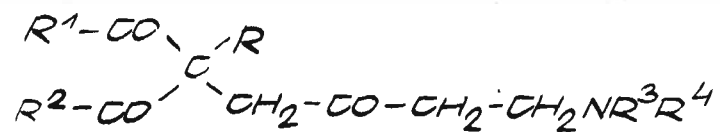
Схема IO


более жестких условиях по сравнению с обычными условиями гидратации. Так, аминотрикетоны (СLIX, $n=2$) были получены с хорошим выходом только гидратацией аминацетиленовых дикетонов (СXLI) в растворе 57% хлорной кислоты - диоксана (2:1) в присутствии перхлората ртути при комнатной температуре (схема IO, табл. II). Гидратация в водном метаноле или в водной уксусной кислоте в присутствии серной кислоты и сульфата ртути не увенчалась успехом.



Аминотрикетоны (СLIX, $n=1$) было невозможно получить гидратацией соответствующих аминацетиленовых дикетонов, ибо такие до настоящего времени не получены. Однако, по вышеизложенным причинам они не менее интересны, чем 2-(δ -амино- β -оксобутил)-1,3-дикетоны (СLIX, $n=2$). Изучение свойств обоих классов этих соединений дало бы общее впечатление о свойствах аминотрикетонов. Поэтому для их синтеза был выбран путь Б, рассмотренный на схеме IO.


Алкилированием солей 2-замещенных 1,3-дикетонов (СУШ) галогенацетоном в присутствии иодистого калия получены 2-ацетонил-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLX). Некоторые из них уже известны в литературе /353/. При алкилировании галоген-ацетоном, подобно алкилированию пропаргилгалогенидами (гл. 5.1) образуются С-алкилпроизводные - трикетоны (СLX). Интересно отметить, что в ИК спектрах трикетонов (СLX) в области поглощения карбонильных групп наблюдают только раздвоенные полосы поглощения 1,3-дикарбонильных группировок в интервале $1750 - 1690 \text{ см}^{-1}$, которые, по-видимому, маскируют полосы поглощения карбонильных групп боковых цепей.

2-(β-Амино-β-оксобутил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (CLIX, n=2) и их соли



Соединение	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход %	Т. пл. °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹ , (% погл.) C=O
								N	Cl	N	Cl	
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CLIXa.C ₂ H ₂ O ₄	CH ₂ CH ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	37	142-143	C ₂₆ H ₂₉ N ₁ O ₇	3,11		2,99		1750(44), 1742(45), 1717(52)
CLIXб	"	"	(CH ₂) ₅		96	99-100	C ₂₅ H ₂₇ N ₁ O ₃	3,72		3,60		1748(67), 1738(69), 1711(78)
CLIXб.C ₂ H ₂ O ₄	"	"	"	"	33	154-155	C ₂₇ H ₂₉ N ₁ O ₇	3,30		3,08		1745(40), 1732(46), 1710(68)

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CLIXB	CH ₃		(CH ₂) ₅		94	96-97	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃	4,57		4,47		
CLIXB.HCl	"	"	"		40	170-171	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	4,18	10,19	4,01	10,14	I755(30), I701(64)
CLIXB.C ₂ H ₂ O ₄ "	"	"	"		38	149-150	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₇	3,69		3,47		I741(60), I701(76)
CLIXГ	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		91	116-117	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄	4,61		4,44		
CLIXГ.HCl	"	"	"		35	218-220	C ₁₈ H ₂₂ ClN ₃ O ₄	3,70	10,32	3,98	10,08	I742(58), I704(71)
CLIXД	CH ₂ CH ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	92	134-135	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₃	4,01		3,77		I717(34), I732(28) I696(58)
CLIXД.HCl	"	"	"	"	38	200-201	C ₂₃ H ₃₄ ClN ₃ O ₃	3,54	8,92	3,43	8,69	I706(65), I685(72)
CLIXД.C ₂ H ₂ O ₄ "	"	"	"	"	41	189-190	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₇	3,30		3,04		I714(72), I694(74)

GLIXe	CH ₂ C ₆ H ₅		(CH ₂) ₅	93	I52-I53	C ₂₄ H ₃₃ NO ₃	3,90	3,91	I730(26), I712(29), I698(62)
GLIXe.C ₂ H ₂ O ₄	"	"	-"-	35	I93-I94	C ₂₆ H ₃₅ NO ₇	3,16	2,96	
GLIXe.C ₂ H ₂ O ₄ "	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	37	I86-I87	C ₂₅ H ₃₃ NO ₈	3,20	2,95	I711(62)† I698(77)

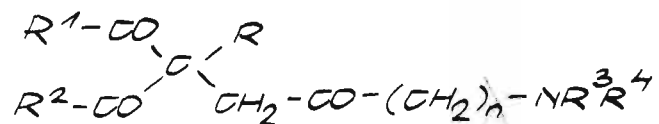
(гл. 6.2). Бромирование трикетонов (СLX) возможно в двух направлениях - с образованием как α -, так и γ -бромпроизводных. Бромирование бромом в хлороформе, четыреххлористом углероде, бензоле, уксусной кислоте, а также бромсукцинимидом или бромидом перброма пиридиния протекает исключительно в α -положении с образованием 2-(α -бромацетонил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СLXI). Только сплавление трикетонов (СLX) с диоксандибромидом позволяет получить 2-(γ -бромацетонил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLXII). В ИК спектрах как α -, так и γ -бромпроизводных обнаружены лишь раздвоенные поглощения 1,3-дикарбонильной группировки. Очевидно и здесь более интенсивный максимум имеет составной характер, включающий в себя частоту карбонильной группы боковой цепи.


Бромтрикетоны (СLXI и СLXII) в зависимости от места атома брома в молекуле имеют различную реакционную способность. α -Бромпроизводные (СLXI) при комнатной температуре не реагируют с аминами, а при повышенной температуре в молекуле бромтрикетона происходят более сложные изменения, чем замена атома брома на аминогруппу. Это легко объяснить пространственными препятствиями и экранированием реакционного центра. Последний фактор затрудняет атаку реакционного центра нуклеофильным агентом при протекании реакции по механизму S_N2 . В литературе /350, 354, 355/ известны подобные случаи. Например, по этим же причинам 2-галогенметил-2-замещенные инданционы-1,3 обладают сильно пониженной реакционной способностью. 2-(γ -Бромацетонил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLXII), в которых пространственное экранирование


реакционного центра немыслимо, в отличие от α -бромпроизводных обладают исключительно большой реакционной способностью в реакциях с аминами, характерных для α -галогенкетонов. При этом со вторичными аминами образуются 2-(γ -аминоацетонил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLIX, $p=1$) (табл. 12).


Выбор между структурами СLXI и СLXII для бромтрикетона, который реагирует с аминами, в пользу последней был сделан на основе сугубо логических соображений. Поэтому, остается некоторая неясность в правильности строения аминотрикетонов (СLIX, $p=1$). Для более строгого доказательства их строения был осуществлен встречный синтез 2-(γ -аминоацетонил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СLIX, $p=1$) окислением соответствующих им аминоспиртов (СLXIII) в аминокетоны (СLIX). Лишь некоторые аминоспирты (СLXIII) известны в литературе /356/, но они получены из труднодоступных /357/ 2-(γ -хлор- β -оксипропил)-2-замещенных 1,3-дикетонов. Учитывая это, мы выбрали другой путь синтеза аминоспиртов (СLXIII) (схема 10). Акилированием солей 2-замещенных 1,3-дикетонов бромистым аллилом получены 2-аллил-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLXIV). Некоторые из них уже известны /353/. Аллилдикетоны (СLXIV) с иодом и ацетатом серебра /358/ образуют 2-(γ -иод- β -ацетоксипропил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLXV). В реакциях иодпроизводных (СLXV) с аминами одновременно с замещением галогена на аминогруппу протекает аминолиз ацетоксигруппы, и образуются аминоспирты (СLXIII) (табл. 13). В ИК спектрах дикетоаминоспиртов (СLXIII), наряду с раздвоенными частотами


2-(γ -Аминоацетонил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (CLIX, n=1) и их соли



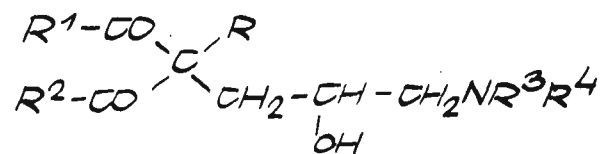
Соединение	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход %	Т.пл., °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %			ИКС, см ⁻¹ (% погл.) C=O
								N	Cl	N	Cl	Cl	
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
CLIX _а	C ₆ H ₅		CH ₃	CH ₃	69	126-127	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃	4,48		4,36			
CLIX _а .HCl	"	"	"	"	38	175-176	C ₂₀ H ₂₀ ClNO ₃	3,96	10,12	3,92	9,93	1762(28) 1733(44) 1715(72)	
CLIX _и	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	69	135-136	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	3,93		4,01			
CLIX _и .HCl	"	"	"	"	38	190-192	C ₂₂ H ₂₄ ClNO ₃	3,60	9,57	3,63	9,21	1750(37) 1741(43) 1712(69)	


I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
GLIXR	C ₆ H ₅			(CH ₂) ₄	70	I39-I40	C ₂₂ H ₂₁ NO ₃	4,10		4,03		
GLIXR.HCl	"	"	"	"	22	I96-I97	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₃	3,56	9,42	3,65	9,26	
GLIXL	"	"		(CH ₂) ₅	74	I62-I64	C ₂₃ H ₂₃ NO ₃	3,70		3,88		
GLIXL.HCl	"	"	"	"	28	207-208	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₃	3,60	8,95	3,52	8,93	I748(28) I733(55) I703(80)
GLIXM	"	"		(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	76	I29-I30	C ₂₂ H ₂₁ NO ₄	4,22		3,85		
GLIXM.HCl	"	"	"	"	36	202-203	C ₂₂ H ₂₂ ClNO ₄	3,35	8,92	3,50	8,89	I757(33) I743(60) I726(74)
GLIXN	CH ₂ CH ₅	"	CH ₃	CH ₃	96	91-92	C ₂₁ H ₂₁ NO ₃	4,45		4,18		I742(61) I701(84)
GLIXN.HCl	"	"	"	"	63	I63-I64	C ₂₁ H ₂₂ ClNO ₃	3,75	9,32	3,77	9,54	I732(60) I700(74)

CLIXo.HCl	CH ₂ C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	52	I72-I73	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₃	3,39	9,02	3,50	8,87	I742(38) I728(43) I704(67)
CLIXn	"	"	(CH ₂) ₅		93	II4-II5	C ₂₄ H ₂₅ NO ₃	3,66		3,73		
CLIXn.HCl	"	"	-"-		54	I93-I94	C ₂₄ H ₂₆ ClNO ₃	3,43	8,80	3,40	8,6I	I750(67) I7I2(90)
CLIXp	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂		97	I60-I6I	C ₂₃ H ₂₃ NO ₄	4,00		3,7I		
CLIXp.HCl	"	"	-"-		56	203-205	C ₂₃ H ₂₄ ClNO ₄	3,48	8,75	3,38	8,57	I732(60) I700(69)
CLIXo	CH ₃	"	CH ₃	CH ₃	92	9I-92	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	5,5I		5,40		
CLIXo.HCl	"	"	"	"	34	202-203	C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₃	4,86	II,79	4,74	II,99	I746(50) I702(88)


I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CLIXT	CH ₃		(CH ₂) ₅	9I	I2I-I22	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂	4,6I			4,94		
CLIXT.HCI	"	"	-"-	37	2I4-2I5	C ₁₈ H ₂₂ ClNO ₂	4,57	10,90	4,38	II,09		I72I(28) I706(53)
CLIXy	"	"	(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂	93	II2-II3	C ₁₇ H ₁₉ NO ₄	4,59			4,65		
CLIXy.HCI	"	"	-"-	4I	I67-I68	C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₄	4,25	10,25	4,15	10,50		I745(46) I704(79)

2-(γ^1 -Амино- β -оксипропил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLXIII)



Соединение	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴	Выход %	Т.пл. °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКС, см ⁻¹ (% погл)	
								N	Cl	N	Cl	$\nu_{C=O}$	ν_{OH}
СLXIIIa.HCl	C ₆ H ₅			(CH ₂) ₅	23 ^{x)}	210-211/356/							
СLXIIIб	CH ₂ C ₆ H ₅	"	CH ₃	CH ₃	92	143-144	C ₂₁ H ₂₃ NO ₃	3,92		4,15			
СLXIIIб.HCl	"	"	"	"	21 ^{x)}	200-201	C ₂₁ H ₂₄ ClNO ₃	3,69	9,89	3,91	9,91	1741(56) 1701(64)	3243
СLXIIIв	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	94	104-105	C ₂₃ H ₂₇ NO ₃	3,63		3,83			
СLXIIIв.HCl	"	"	"	"	21 ^{x)}	189-190	C ₂₃ H ₂₈ ClNO ₃	3,42	8,96	3,49	8,52	1741(43) 1708(65)	3301

x) Выход рассчитан на 2-аллил-2-замещенный 1,3-дикетон (СLXIV)

CLXIII	CH ₂ C ₆ H ₅		(CH ₂) ₅	88	101-102	C ₂₄ H ₂₇ NO ₃	3,67			3,91			
CLXIII.C ₂ H ₂ O ₄ ⁿ	"	"	"	22 ^x)	201-202	C ₂₆ H ₂₉ NO ₇	3,14			3,00		I748(66) I706(79)	3305
CLXIII	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂	90	155-156	C ₂₃ H ₂₅ NO ₄	3,63			3,74			
CLXIII.HCl	"	"	"	27 ^x)	219-220	C ₂₃ H ₂₆ ClNO ₄	3,46	8,68		3,37	8,52	I740(47) I700(76)	3305
CLXIII.HCl	CH ₃	"	"	18 ^x)	225-226	C ₁₇ H ₂₂ ClNO ₄	4,03	10,32		4,12	10,43	I742(37) I708(62)	3231

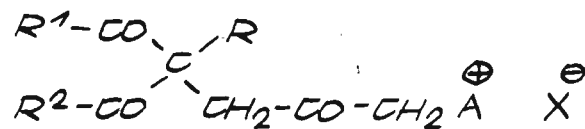
поглощения 1,3-дикарбонильной группировки в интервале 1748 - 1700 см^{-1} обнаружены интенсивные полосы поглощения гидроксильных групп в интервале 3305 - 3230 см^{-1} (табл. 13). Вторичную гидроксильную группу в дикетоаминспиртах (СLXIII) легко окислить хромовым ангидридом до карбонильной. Полученные таким путем аминотрикетоны (СLIX, п=I) полностью идентичны с теми, которые получены последовательным бромированием диоксандибромидом и аминированием трикетонов (С X). Таким образом, строение 2-(γ -аминоацетонил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СLIX, п=I) можно считать окончательно доказанным.



6.2. Свойства аминотрикетонов


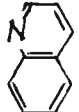
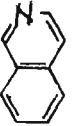
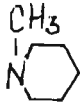
Аминотрикетоны (СLIX) - белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в органических растворителях. Как амины они образуют соли с неорганическими и органическими кислотами (табл. II, I2). Эти соли легко растворимы в воде и полярных органических растворителях. Водные растворы солей стабильны, и лишь в некоторых случаях наблюдают при хранении легкое помутнение раствора, свидетельствующее о гидролизе солей. Как третичные амины аминотрикетоны (СLIX) алкилируются по азоту с образованием соответствующих солей четырехзамещенного аммония (СL XVI) (табл. I4).

Галогениды четырехзамещенного аммония 2-ацетонил-(γ)-2-замещенных

1,3-дикетонов (CLXVI, n=1)



Соединения	R	R ¹ и R ²	A	X	Выход %	Т. пл. °C	Суммарная формула	Найдено, %		Вычислено, %		ИКC, см ⁻¹ (% погл.) C=O
								N	Галоген	N	Галоген	
CLXVIa	C ₆ H ₅		N(CH ₃) ₃	Br	61	214-215	C ₂₁ H ₂₂ BrN ₃ O ₃	3,36	19,16	3,37	19,23	1736(54) 1711(82)
CLXVIб	"	"	N(C ₂ H ₅) ₃	"	50	213-214	C ₂₄ H ₂₈ BrN ₃ O ₃	3,12	17,60	3,06	17,47	1747(25) 1718(80)
CLXVIв	"	"		"	65	215-216	C ₂₃ H ₁₈ BrN ₃ O ₃	3,40	18,32	3,21	18,34	1749(31) 1726(63) 1703(86)

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CLXYIГ	C_6H_5			Br	30	245-246	$C_{27}H_{20}BrN O_3$	2,78	16,65	2,88	16,45	I757(18) I714(64)
CLXYIΔ	"	"		"	77	261-263	$C_{27}H_{20}BrN O_3$	2,93	16,32	2,88	16,45	I726(54) шир.
CLXYI⊖	"	"	$N(C_2H_5)_2$ CH_3	⊖	96	197-198	$C_{23}H_{26}^{\ominus}N O_3$	3,04	25,67	2,85	25,83	I749(37) I723(65) I711(80)
CLXYI⊕	CH_2CH_3 205	"	CH_3 	"	94	204-205	$C_{25}H_{28}^{\oplus}N O_3$	2,92	24,70	2,71	24,53	I747(38) I712(80)



CLXVI

Эти соли (CLXVI, n=1) легко получить непосредственным действием на 2-(γ -бромацетонил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (С XII) третичными аминами. Аммониевые соли (CLXVI) — белые в хниолинное (CLXVI_г) и изохинолинное (CLXVI_д) производные — слегка желтоватые вещества. В воде они растворимы как соли третичных аминов (CLIX).

В ИК спектрах поглощения аминотрикетонов (CLIX), их солей и соответствующих им солей четырехзамещенного аммония (CLXVI) наиболее характерны раздвоенные полосы поглощения 1,3-дикарбонильных группировок в интервале 1750 — 1690 см⁻¹. Во многих случаях в этом же интервале обнаружена еще третья полоса поглощения, соответствующая поглощению карбонильной группы боковой цепи; но довольно часто она маскирована полосами поглощения 1,3-дикарбонильной группировки (рис. 15, 16).

Наличие в молекулах аминотрикетонов (CLIX) трех карбонильных групп подтверждают результаты, полученные измерением суммарных интегральных интенсивностей полос поглощения карбонильных групп (табл. 15). Независимо от того, имеется ли в интервале 1750 — 1690 см⁻¹ три или только две максимума поглощения, доля суммарной интегральной интенсивности поглощения C=O групп по отношению к карбонильной группе $\sum A_{C=O}/n$

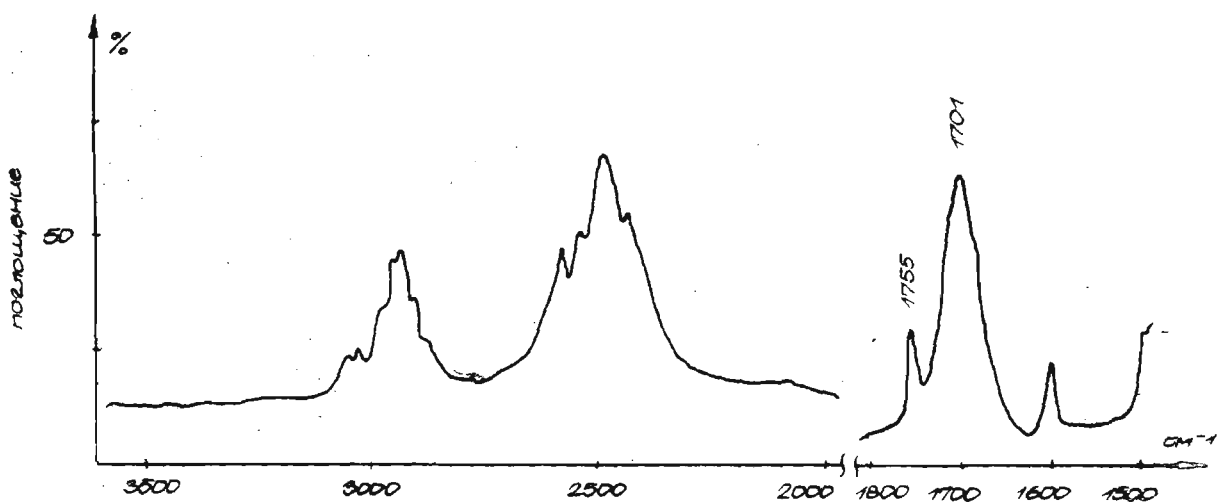


Рис. 15

Гидрохлорид 2-(β -пиперидино- β -оксобутил)-2-метил-индандиона -1,3 (CLIX б. HCl)

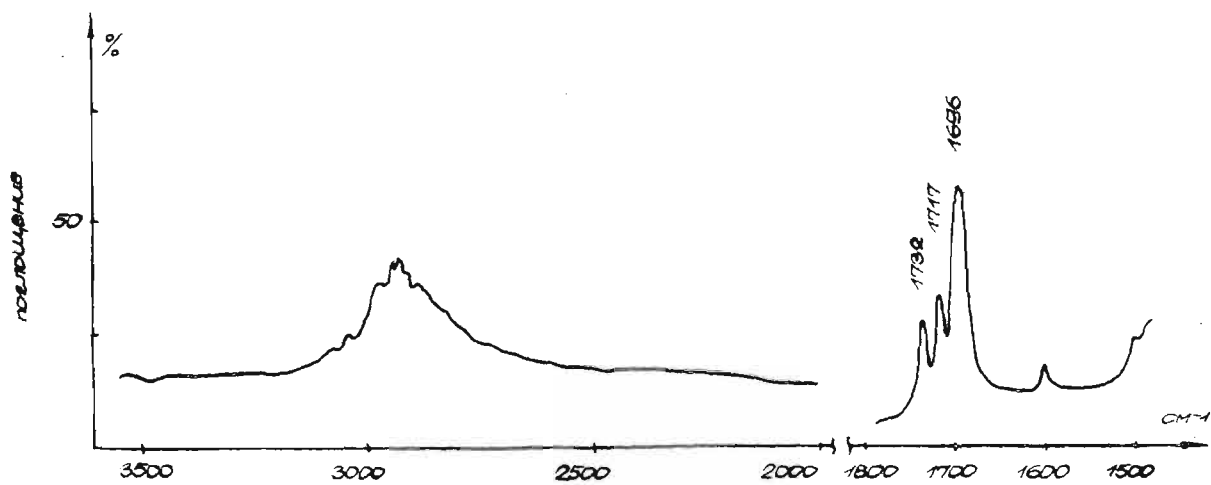


Рис. 16

2-(β -Диэтиламино- β -оксобутил)-2-бензил-5,5-диметил-циклогексанон -1,3 (CLIX г)

Суммарные интегральные интенсивности поглощения карбонильных групп

$\Sigma A_{C=O}$ некоторых аминотрикетонов (CLIX)

(в диоксановых растворах в концентрациях $5 \cdot 10^{-2} M$)

Соединение	Формула	$\nu_{C=O}, \text{ см}^{-1}$	$\Sigma A_{C=O}$, практ. ед. х)	$\Sigma A_{C=O}/n$ жж), практ. ед.
/334/		1747, 1714	5,28	2,64
CLIXб		1739, 1723, 1708	7,86	2,62
CLIXв		1747, 1713	6,38	2,13
CLIXи		1745, 1713	7,19	2,40

х) практ. ед. = $1 \cdot 10^4 \text{ л.мол}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$

жж) n=количество карбонильных групп в молекуле

CLIX π		I747, I712	6,37	2,12
CLIX e		I932, I715, I700	4,39	I,46
CLXI c		I726, I699	3,00	I,50

остается приблизительно постоянной и колеблется в пределах 2,62 - 2,12 практических единиц для производных индандионов-1,3 и около 1,50 практических единиц для производных димедона. Такое различие между индандионовыми и димедоновыми системами закономерно. Его можно объяснить /334/ участием π -электронного облака бензольного ядра в увеличении электронной плотности на сопряженных с ароматическим кольцом карбонильных группах в аминотрикетонах ряда индандиона-1,3. Это, конечно, исключается в аминотрикетонах ряда димедона. Таким образом, изучение суммарных интегральных интенсивностей полос поглощения карбонильных групп окончательно доказывает вышеупомянутую гипотезу о том, что часто раздвоенная полоса 1,3-дикарбонильной группировки маскирует полосу поглощения карбонильной группы боковой цепи.

Электронные спектры аминотрикетонов (СLIX) в $1 \cdot 10^{-4}$ M растворах в этаноле мало отличаются от спектров 1,3-дикетонов, в том числе аминоацетиленовых дикетонов /рис.17/. В них обнаружены три максимума - при 227 нм ($\epsilon \approx 25000$), 247 нм ($\epsilon \approx 9000$) и 290 нм ($\epsilon \approx 1000$). Поэтому электронные спектры не могут дать дополнительную информацию о строении аминотрикетонов.

Таким образом, изучение реакционной способности непредельных циклических аминодикетонов привело к открытию нового интересного класса аминокетонов - аминотрикетонов. Последние, будучи лишь формально непредельными циклическими аминодикетонами (за счет непредельной C=O группы в боковой цепи), оказываются тесно с ними связаны из-за возможности

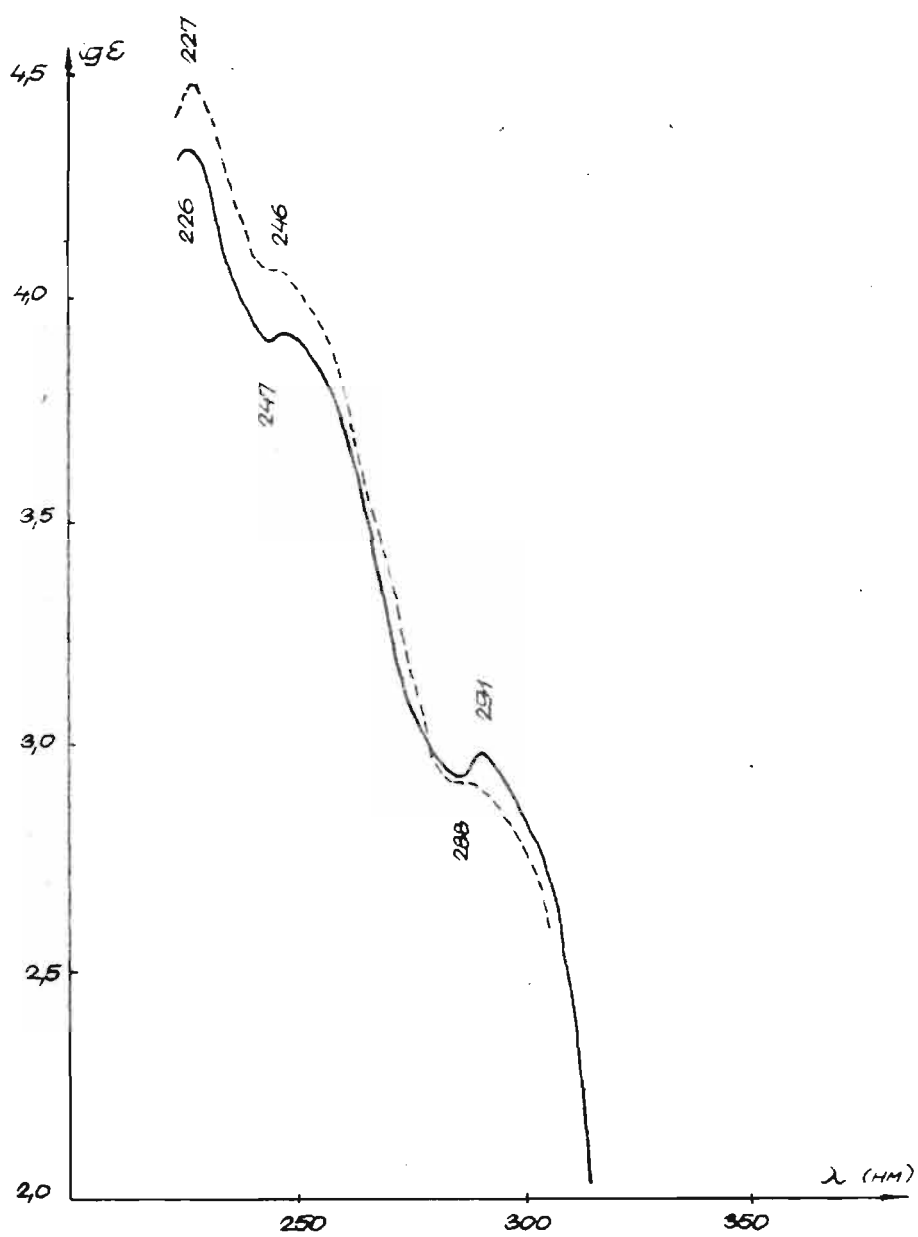


Рис. 17

- Гидрохлорид 2-(γ -морфолиноацетонил)-2-метил-инданолон-1,3
 --- Гидрохлорид 2-(γ -пиперидиноацетонил)-2-фенил-инданолон-1,3

непосредственного перехода от легко доступных ацетиленовых дикетонов к аминотрикетонам. Разработаны также другие пути получения аминотрикетонов, и аминотрикетоны стали доступным сырьем в органическом синтезе, вследствие чего стало возможным их фармакологическое испытание.

7. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НЕПРЕДЕЛЬНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ АМИНОДИКЕТОНОВ


Структурные элементы непредельных циклических аминокетонов в отдельности обладают известной фармакологической активностью. Так, аминокетонам свойственна противосудорожная, снотворная, транквилизирующая, ганглиоблокирующая анальгетическая и т.п. активность. Аминоацетилены характеризуются противосудорожной, гипотензивной, ганглиоблокирующей, транквилизирующей и т.п. активностью (гл. I.4). Поэтому непредельные циклические аминокетоны представляют интерес как потенциальные фармакологически активные вещества. С целью изыскания потенциальных лекарственных препаратов и установления некоторой зависимости между фармакологической активностью непредельных аминокетонов и их структурей, скринингом изучена фармакологическая активность 49 растворимых в воде солей непредельных циклических аминокетонов и продуктов их превращений. Фармакологические свойства аминоацетиленовых дикетонов и диолов, а также аминобутилдикетонов изучались в Институте органического синтеза АН Латвийской ССР старшим научным сотрудником кандидатом медицинских наук С.К.Германе и младшим научным сотрудником Я.В. Озолиньш. Инданоноциклопентены и аминотрикетоны изучались в Рижском медицинском институте группой сотрудников под общим руководством кандидата медицинских наук М.А.Артех.



7.1. Аминоацетиленовые дикетоны

Фармакологическая активность аминоацетиленовых дикетонов (СХLI) изучена опытным путем на белых мышах. Во всех экспериментах изучаемое вещество вводилось внутривенно за 30 минут до начала опыта. Противосудорожная активность определена при помощи тестов максимального электрошока /359/ и коразола. Найдены средние эффективные дозы (ED_{50}) /363/, предотвращающие судороги, вызванные током силой $50 \mu A$, частотой 50 Hz и продолжительностью импульса 0,2 секунды или же коразолом в дозе 70 мг/кг при внутривенном введении. Для определения транквилизирующих свойств аминоацетиленовых дикетонов изучена их способность потенцировать наркоз, вызванный гексеналом или хлоралгидратом, и также влияние аминоацетиленовых дикетонов на координацию движений по тесту вращающегося стержня /360/ и тесту трубы /361/. Анальгезирующие свойства аминоацетиленовых дикетонов изучались по методике горячей пластинки. Также определено влияние изученных веществ на гипотермию, вызванную резерпином, и в опытах на кошках выяснена H-холинолитическая активность некоторых аминоацетиленовых дикетонов.


Установлено, что противосудорожная активность наиболее сильно выражена у аминоацетиленовых дикетонов, имеющих фенильный заместитель у C_2 -атома (СХLI а-з, табл. 16). Замена фенильного радикала на бензильный или метильный приводит к существен-

Фармакологическая активность гидрохлоридов 2-(β -аминобутирил)-2-замещенных
1,3-дикетонатов (CXLI.HCl)

Соединение. HCl	$\begin{array}{c} R^1-CO \\ \\ C \\ \\ R^2-CO \end{array} \begin{array}{c} R \\ \\ CH_2-C \equiv C-CH_2-NR^3R^4 \cdot HCl \end{array}$				LD 50 в мг/кг	Понижение темпера- туры те- ла на 30 и ниже ED ₅₀ в мг/кг	Тест вра- щавшегося стержня ED ₅₀ в мг/кг	Тест трубы ED ₅₀ в мг/кг	Индекс потенци- рования наркоза, J		Противо- судорожные актив- ность по тесту максимал- ного электро- шока ED ₅₀ в мг/кг
	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴					Гексена- лового	Хлорал- гидрата	
I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CXLIa	C ₆ H ₅		CH ₃	CH ₃	68	31	30	28	2,4	1,5	-
CXLIб	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	65	23	25	27	2,3	1,6	22
CXLIв	"	"	(CH ₂) ₅		94	50	65	38	2,0	1,3	36
CXLIг	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		240	58	64	48	2,4	1,3	-
CXLIз	C ₆ H ₄ OCH ₃	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		548	94	120	-	2,9	1,3	139
CXLIд	C ₆ H ₅	"	(CH ₂) ₄		94	17	24	31	2,2	1,3	29

I	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CXLIe	C ₆ H ₅		CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	127	27	29	-	3,2	1,3	29
CXLIf	"	"	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	380	90	31	-	3,5	1,3	82
CXLIIg	CH ₂ C ₆ H ₅	"	CH ₃	CH ₃	60	12	15	-	2,2	1,3	-
CXLIIh	"	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	73	3	19	26	2,5	1,6	-
CXLIIi	"	"	(CH ₂) ₅		118	47	35	35	1,7	1,7	-
CXLIIj	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		392	8	52	35	2,3	1,6	-
CXLIIk	CH ₃	"	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	123	27	42	-	1,7	1,2	-
CXLIIl	"	"	(CH ₂) ₅		154	46	34	-	3,4	0,8	-
CXLIIm	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		820	120	125	-	1,9	1,2	-
CXLIn	CH ₂ C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	77	22	25	-	2,5	1,2	-
CXLIIo	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		233	71	86	-	2,3	1,3	-

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИОДИДОВ 2-(δ -АММОНИОБУТИНИЛ)-2-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3-ДИКЕТОНОВ
(СЛИУ)

Соединение	$ \begin{array}{c} R^1-CO-C-R \\ \quad \\ R^2-CO-CH_2-C \equiv C-CH_2-N^{\oplus}R^3R^4 \\ \text{CH}_3 \quad \text{3,4} \\ \text{CH}_2 \quad \text{1} \end{array} $				LD ₅₀ в мг/кг	Понижение температуры на 3° и ниже ED ₅₀ в мг/кг	Тест вращающегося стержня ED ₅₀ в мг/кг	Тест трубы ED ₅₀ в мг/кг	Индекс потенцирования наркоза, J	
	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴					Гексеналового	Хлоралгидрата
СЛИУа	C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	78	24	21	21	2,0	1,4
СЛИУб	"	"	(CH ₂) ₅		54	20	24	-	2,8	1,3
СЛИУв	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		59	33	33	21	1,3	0,9

ному снижению противосудорожной активности аминокетиленовых дикетоннов. Необходимо отметить, что аминокетиленовые дикетонны активны только по отношению к судорогам, вызванными электрическим током, но не предотвращают судороги, вызванные коразолом.

Все аминокетиленовые дикетонны потенцируют наркоз, вызванный как гексеналом, так и хлоралгидратом. В табл. 16 приведены индексы потенцирования наркоза, т.е., отношение средней длительности наркоза у животных опытной группы к средней длительности наркоза у контрольной группы. Оказалось, что с удлинением алифатических радикалов у атома азота индекс потенцирования гексеналового наркоза увеличивается. Это свидетельствует об усилении транквилизирующих свойств аминокетиленовых дикетоннов с удлинением цепи алифатических заместителей у атома азота. На такую же закономерность указывают опыты вращающегося стержня, и теста трубы. Следует отметить, что транквилизирующие свойства аминокетиленовых дикетоннов в отличие от противосудорожной активности сильнее выражены, если у C_2 -атома имеется метильная или бензильная группа.

Изученные аминокетиленовые дикетонны не обладают анальгетическими свойствами и не вызывают изменений гипотермии, вызванной резерпином. Только соли четырехзамещенного аммония соответствующих аминокетиленовых дикетоннов обладают слабо выраженными ганглиоблокирующими свойствами.

Изучение острой токсичности показало, что токсичность аминокетиленовых I,3-дикетонов уменьшается с заменой фенильного радикала у C₂-атома на бензильный или, лучше всего, метильный а также удлинением цепей алифатических радикалов у атома азота. Наименее токсичны производные циклического амина—морфолина. Интересно, что иодиды четырехзамещенного аммония (CLIV) до 4 раз токсичнее соответствующих третичных аминокетиленовых дикетонов (CXLI).


7.2. Аминокетиленовые I,3-диолы

Аминокетиленовые диолы (CLV) проверялись по тем же тестам как соответствующие дикетоны (CXLI). Обнаружено, что аминокетиленовые I,3-диолы несколько менее токсичны соответствующих дионов. Их противосудорожная активность не уступает активности дионов, но транквилизирующая активность даже несколько выше, особенно способность потенцировать тексеналовый наркоз (табл. 18).



7.3. 2-(δ-Аминобутил)-I,3-дикетоны

При изучении фармакологической активности предельных 2-(δ-аминобутил)-I,3-дикетонов выяснено, что они обладают транквилизирующими свойствами, которые сравнимы с транквилизирующей активностью аминокетиленовых дикетонов (табл. 19). В

Фармакологическая активность солей 2-(β -аминобутирил)-2-замещенных 1,3-диолов
(СЛУ.НХ)

Соединение	$ \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{R}^1-\text{CH}-\text{C}-\text{R} \\ \quad \\ \text{R}^2-\text{CH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{NR}^3\text{R}^4 \\ \\ \text{OH} \end{array} $				LD 50 в мг/кг	Понижение температу- ры тела на 3° и ниже ED 50 в мг/кг	Тест враща- ющегося стержня ED 50 в мг/кг	Тест трубки ED 50 в мг/кг	Индекс потенцирования наркоза, J	
	R	R ¹ R ²	R ³	R ⁴					Гексеналового	Хлоралгидрата
СЛУа.С ₂ Н ₂ О ₄	C ₆ H ₅		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	165	54	-	52	2,6	1,5
СЛУб.НСI			(CH ₂) ₅		345	110	92	50	5,5	0,9
СЛУг.С ₂ Н ₂ О ₄	CH ₂ C ₆ H ₅	"	CH ₃	CH ₃	138	32	52	44	3,2	1,9
СЛУе.С ₂ Н ₂ О ₄	"	"	(CH ₂) ₅		128	4	11	-	3,6	1,4
СЛУж.С ₂ Н ₂ О ₄	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		485	61	90	70	1,6	1,8
СЛУз.С ₂ Н ₂ О ₄	CH ₃	"	(CH ₂) ₅		255	27	77	49	1,7	1,9

Фармакологическая активность солей 2-(6-аминобутил)-2-замещенных 1,3-дикетонов
(СЛШ.НХ)

Соединение	$\begin{array}{c} R^1-CO \\ \\ C \\ \\ R^2-CO \end{array} \begin{array}{c} R \\ \\ (CH_2)_4NR^3R^4 \cdot HCl \end{array}$				LD ₅₀ в мг/кг	Понижение температуры тела на 30 и ниже ED ₅₀ в мг/кг	Тест вращающегося стержня ED ₅₀ в мг/кг	Тест трубы ED ₅₀ в мг/кг	Потенцирование тестового наркотика, J	Анальгезия ED ₅₀ в мг/кг	Тест при-тягивания ED ₅₀ в мг/кг
	R	R ¹ и R ²	R ³	R ⁴							
СЛШа.НCl	C ₆ H ₅		C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	270	7	52	74	3,7	8,6	100
СЛШВ.НCl	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		95	14	40	32	2,4	38	60
СЛШД.НCl	CH ₂ C ₆ H ₅ "		C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	38	25	25	25	0,8	17	30
СЛШе.НCl	"	"	(CH ₂) ₅		54	45	35	35	0,8	-	45
СЛШж.НCl	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		90	28	40	49	2,9	42	60
СЛШн.НCl	"		(CH ₂) ₅		115	30	54	54	4,2	100	80
СЛШо.НCl	"	"	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		220	68	70	42	3,1	70	100

отличие от последних, аминобутилдикетоны проявляют некоторую анальгетическую активность. К сожалению, они также как аминацетиленовые дикетоны более токсичны, что в данном этапе исследований является препятствием на пути их использования в медицине.

7.4. I-Аминометил-3-замещенные 4-оксиинданоно- /2,3:3,4/ циклопентены-I

Установлено, что все аминометилинданоноциклопентены (СL и СLI) в дозах 50 мг/кг не оказывают заметного влияния на поведение животных. При увеличении доз до 100-150 мг/кг отмечена повышенная возбудимость, легкий тремор, а у некоторых мышей судороги. При применении доз начиная с 200 мг/кг имеют место смертельные исходы.

Все соединения СL и СLI в дозах 50 мг/кг несколько удлиняют гексеналовый наркоз. В дозах 50-100 мг/кг они не вызывают аналгезии, за исключением диметиламинопроизводного (СLa), который в дозе 70 мг/кг оказывает слабо выраженную аналгезию. СLa усиливает также анальгезирующий эффект морфина.

В острых опытах на кошках под уретановым наркозом исследовано влияние аминометилинданоноциклопентенов (СL и СLI) на кровяное давление и дыхание животных, а также влияние этих соединений на гипотензивную реакцию, вызываемую ацетилхолином и электрическим раздражением сердечных ветвей блуждающего

нерва, и на изменения сокращений мигательной перепонки глаза в ответ на раздражение шейного симпатического ствола. Установлено, что третичные амины СI не блокируют вегетативных ганглиев, но в дозах 2 - 4 мг/кг вызывают кратковременный гипотензивный эффект. Бромиды четвертичного аммония СIIa и СIIб проявляют определенную активность в отношении симпатических и парасимпатических ганглиев. Наиболее активным оказалось пиридиновое производное СIIб, средняя блокирующая доза которого для внутрисердечных парасимпатических ганглиев кошек равняется 1,0 мг/кг, а для симпатических ганглиев - 2,0 мг/кг. Продолжительность блокирующего эффекта составляет 10 - 20 мин.

В острых опытах на кошках было также найдено, что бромиды четвертичного аммония СI в дозах 2 мг/кг вызывают снижение кровяного давления на 30 - 40% за счет ганглиоблокирующих свойств, поскольку эффект ацетилхолина после введения СI сохраняется.

Аминометилинданоциклопентены СI и СII не оказывают существенного влияния на дыхание, за исключением соединения СIa, который в дозе 3,0 мг/кг вызывает затруднения дыхания у кошек.

Н-холинолитическая активность аминометилинданоциклопентенов СI и СII изучена на изолированной прямой мышце живота лягушки. Выяснено, что в концентрациях $2 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-4}$ изученные инданоциклопентены проявляют слабую Н-холинолитическую активность.

Опытом на изолированной кишке морской свинки доказано, что инданоноциклопентены в концентрациях порядка 10^{-6} обладают определенной спазмолитической активностью, поскольку эффекты гистамина и ацетилхолина снимаются в одних и тех же концентрациях.

Таким образом, в ряду аминопроизводных инданоноциклопентенов имеются соединения с многосторонней (холинолитической, гипотензивной, спазмолитической) фармакологической активностью.

7.5. Аминотрикетоны

Токсичность и действие на общее поведение животных аминотрикетонов СLIX и СLXVI было изучено опытным путем на белых мышах при внутрибрюшинном и внутривенном введении. При внутрибрюшинном введении солей СLIX з-м в дозах 100 - 300 мг/кг через 3 - 4 минуты отмечалась повышенная возбудимость, урежение дыхания, клонические подергивания. Соли четырехзамещенного аммония СLXVI вызывали у мышей легкий тремор, затрудненное дыхание со смертельными исходами в дозах 50 - 100 мг/кг. Изучавшиеся вещества обладают высокой токсичностью при внутривенном введении.

Наименее токсичным является иррфолинопроизводное СLIXm (LD₅₀=55 мг/кг).

У остальных гидрохлоридов $CLIX$ $LD_{50} = 20$ мг/кг. Под влиянием солей четырехзамещенного аммония $CLXVI$ животные гибли уже при дозах 5 - 10 мг/кг.

В опытах на изолированных органах было выяснено, что все аминотрикетоны обладают как M-, так и N-холинолитическими свойствами. На изолированной прямой мышце живота лягушки наиболее активными N-холинолитиками оказались триэтиламмонио-производное $CLXVIb$ ($EC_{50} = 7,1 \cdot 10^{-7}$) и морфолинопроизводное $CLIXm$ ($EC_{50} \approx 2 \cdot 10^{-6}$). На изолированном отрезке тонкой кишки морской свинки более выраженные M-холинолитические свойства проявили диэтиламинопроизводное $CLIX$ и ($EC_{50} = 2,1 \cdot 10^{-6}$) и пиперидинопроизводное $CLIXk$ ($EC_{50} = 5,0 \cdot 10^{-6}$).

В острых опытах на кошках под уретановым наркозом исследовалось влияние аминотрикетонов на кровяное давление и дыхание животных. Было выяснено, что бромиды четырехзамещенного аммония $CLXVI$ обладают выраженными ганглиоблокирующими свойствами. Наиболее эффективным оказался триэтиламмониобромид $CLXVIb$, средняя эффективная блокирующая доза которого для внутрисердечных ганглиев блуждающего нерва и верхнего шейного симпатического узла составляет примерно 0,5 мг/кг. Продолжительность ганглионарной блокады не превышала 5 минут. Третичные аминотрикетоны $CLIX$ только в больших дозах обладают слабо выраженными ганглиоблокирующими свойствами. Интересно, что при включении четвертичного атома азота в цикл понижается ганглиоблокирующая активность, и соединения $CLXVIb$ и $CLXVIд$ даже в дозе 5 мг/кг не оказывают заметного влияния на

кровенное давление и дыхание животных. Необходимо отметить, что третичные аминотрикетоны СLIX оказывают двухфазное действие на кровяное давление: в начале имеет место кратковременный депрессорный а затем прессорный эффект. Кроме того, наблюдают постепенное повышение кровяного давления - к концу опыта (через 3-5 часов) оно превышало исходное в 1,5-2 раза. Аминотрикетоны СLIX в большей или меньшей мере потенцируют внутривенно введенный адреналин, притом наиболее активными оказались диметиламино- (СLIXз) и диэтиламино- (СLIXи) производные. Такие же результаты были получены в опытах на полосках изолированной селезенки кошки. На основе этих исследований можно предполагать, что диметиламинотрикетоны СLIXз и диэтиламинотрикетоны СLIX и ингибируют один из ферментов, участвующих в инактивации катехоламинов.

В результате проведенных исследований выяснено, что аминотрикетоны, хотя и сравнительно токсичны, обладают ценными фармакологическими свойствами - кратковременной ганглиоблокирующей активностью, М- и Н-холинолитическими свойствами и способностью ингибировать некоторые ферменты.

Таким образом, данные, полученные при экспериментальном изучении фармакологических свойств непредельных циклических аминодикетонов подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что они могут обладать фармакологической активностью. Хотя среди изученных соединений еще не найдены препараты, представляющие практический интерес, полученные данные позволяют прогнозировать наиболее перспективные направления изучения непредельных аминодикетонов. Видно, что среди амино-

ацетиленовых дикетонов следует искать эффективные противосудорожные и транквилизирующие препараты. Класс иодидов аммонийно-бутирил- и аммонийоацетонилдикетонов можно рекомендовать для поиска кратковременно действующих ганглиоблокаторов с гипотензивным действием.

Аминобутилдикетоны интересны своей анальгетической активностью.

Полученные результаты позволяют предсказать некоторые пути для улучшения фармакологических свойств непредельных циклических аминодикетонов. Для обеспечения противосудорожной активности, также как в ряду производных барбитуровой кислоты, необходимо введение фенильного радикала у C_2 -атома.

Транквилизирующие свойства усиливаются при замене фенильного радикала на бензильный или метильный, а также удлинением углеродных цепей алифатических заместителей у азота. Примерно в таком же направлении уменьшается токсичность этих аминов. Для снижения токсичности можно рекомендовать ввести метокси-группы в молекулу, особенно в заместителе у C_2 -атома.

Например, амин с метоксигруппой в фенильном радикале у C_2 -атома (CXLIз) 2,3 раза менее токсичен амина с фенильным заместителем (CXLIг, табл. 16).

Учитывая это, можно утвердить, что имеются все условия, чтобы приступить к целенаправленному синтезу более активных и менее токсичных препаратов ряда непредельных циклических β -дикетонов. Систематическое и углубленное изучение фармакологических свойств синтезированных непредельных циклических аминодикетонов продолжается.

Э К С П Е Р И М Е Н Т А Л Ь Н А Я
Ч А С Т Ь

8. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

8.1. Аминоацетиленовые дикетоны

2-Пропаргил-2-замещенные 1,3-дикетоны

(СIX а-е)

К раствору 0,020 моля 2-замещенного 1,3-дикетона (СУШ) и 0,020 моля едкого кали в 50 мл этанола приливают 1,65 мл (0,021 моля) бромистого пропаргила и добавляют 0,2 г иодистого калия. Смесь кипятят на водяной бане до обесцвечивания раствора. После охлаждения смесь выливают в 200 мл воды. Через сутки отделяют осадок. После кристаллизации из этанола получают 2-пропаргил-2-замещенные 1,3-дикетоны (СIX), выход и характеристики которых даны в табл. I (стр. 77).

Гидрогенхлориды 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СXII а-ц:НСI)

К раствору 0,010 моля СIX в 30 мл сухого диоксана приливают 0,015 моля вторичного амина и прибавляют 0,030 моля параформа и 0,2 г ацетата одновалентной меди. (В случае диметиламина диоксановый раствор насыщают сухим диметиламином). Смесь кипятят с обратным холодильником в течении 3 часов (в в случае диметиламина выдерживают на кипящей водяной бане в запаянных ампулах). После охлаждения содержание колбы (или ампулы) выливают в 150 мл воды. Через сутки отделяют осадок (иногда масло), промывают водой и

растворяют в эфире. Эфирный раствор сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют, и фильтрат насыщают сухим хлористым водородом. Выпавшую хлористоводородную соль кристаллизуют из смеси абсолютных этанола и эфира. Выход и характеристика полученных хлористоводородных солей 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (CXLI.HCl) даны в табл. 2 (стр. 81).

2-(δ -Аминобутирил)2-замещенные 1,3-дикетоны
(CXLI а-ц).

Водный раствор CXLI.HCl при охлаждении и перемешивании подщелачивают 20% аммиачным раствором до щелочной реакции, и отделяют осадок - 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (CXLI), которые хорошо кристаллизуются из этанола. Выход и характеристика их также даны в табл. 2 (стр. 81).

Иодиды 2-(δ -аммониобутирил)-2-замещенных
1,3-дикетонов (CXLI а-и)

0,01 моля основания CXLI растворяют в 15 мл иодистого метила и кипятят в течении часа. После охлаждения смесь разбавляют эфиром. Отделяют осадок и кристаллизуют из пропанола. Выход и характеристика иодидов четырехзамещенного аммония CXLI даны в табл. 3 (стр. 87).

8.2. К синтезу аминокетоновых производных циклических 1,3-дикетонов

2-Металли-2-замещенные индантоны - I,3 (СХLIII а-в)

К раствору 0,050 моля 2-замещенного индантона - I,3 (СУИ) и 2,8 г (0,050) моля одного кали или ити и 0,050 моля соли 2-замещенного индантона I,3 в этаноле приливает 0,075 моля хлористого металла и добавляют 0,5 г водистого натрия. Смесь кипятят на водяной бане до обесцвечивания и выливают в воду. Через день отделяют осадок, кристаллизуют из этанола и получают СХLIII, характеристика которых дана в табл. 5 (стр. 95)

I-Бромметил-3-замещенные 4-окси-индантоны /2*3*:3,4/ циклопентены-I (СХLIII)

К раствору 0,01 моля металилдикетона (СХLIII) в уксусной кислоте приливает 0,52 мл (0,01 моля) брома, растворенного в 3 мл уксусной кислоты. Раствор обесцвечивается, выделяется дымящий на воздухе газ. Через два часа смесь выливают в воду и отделяют осадок, который в случае соединения СХLIIIa кристаллизуют из этанола (характеристика дана в табл. 6, стр. 99). Соединения СХLIIIб и СХLIIIв не удается закристаллизовать, и их используют в дальнейших реакциях неочищенными.

Соединения СХЛШ а-в при бромировании в хлороформе, четыреххлористом углероде, диоксане, и т.п. также получают маслообразными; однако, они пригодны для аминирования.

I-Аминометил-3-замещенные 4-оксиинданон-
/2'3':3,4/ циклопентены-I (СL а-ж)

К раствору 0,005 моля бромпродукта СХЛУШ^{х)} в диметилформамиде приливают 0,011 моля вторичного амина (для получения соединения СL а насыщают диметиламином). Выдерживают при комнатной температуре в течении 4 суток, потом выливают в воду, отделяют осадок и кристаллизуют из этанола. Выход и характеристика полученных аминов СL даны в табл. 6 (стр. 99).

х) Можно использовать неочищенные маслообразные бромпродукты СХЛУШ

Гидрогенхлориды I-аминометил-3-замещенных
4-оксиинданона /2^I,3^I : 3, 4/ циклопентенов-I
(СL а-к,НСI)

Растворы оснований СL в сухом бензоле насыщают хлористым водородом. Выпавшую соль отделяют и кристаллизуют из смеси этанолаэфир. Характеристика полученных СL.НСI дана в табл. 6 (стр. 99).

Бромиды I-триалкиламмониметил-3-замещенных
4-оксиинданона /2^I,3^I:3,4/ циклопентенов-I
(СLI а,б)

Раствор бромпродукта СХLIII в третичном амине (в случае триметиламина в запаянной ампуле в насыщенном триметиламином диоксановом растворе) кипятят в течении 2 часов. После охлаждения приливают сухой эфир, отделяют осадок и кристаллизуют из смеси этанол-эфир. Характеристика полученных СLIа и б дана в табл. 6 (стр. 99).

Иодиды I-триалкиламмониметил-3-замещенных
4-оксиинданона /2^I,3^I:3,4/ циклопентенов-I
(СLI в-д)

Раствор 0,001 моля амина СL в 3 мл иодистого метила в запаянной ампуле нагревают на кипящей водяной бане в течении 8 часов. Охлаждают, приливают 6 мл сухого эфира.

Через сутки отделяют осадок и кристаллизуют из смеси *n*-пропанол-эфир. Характеристика полученных СЛ I дана в табл. 6 (стр. 99).

8.3. Селективное гидрирование аминоацетиленовых дикетонов

Соли 2-(δ -аминобутил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СЛ III в-с. IX)

К раствору 0,01 моля СХ I в метаноле добавляют никелево-титановый окислительный катализатор, полученный из 3 г сплава $Al-Ni-Ti$ (50:47:3) или 1 г 5% Pd на $BaSO_4$. Смесь гидрируют при комнатной температуре до прекращения поглощения водорода. Отделяют катализатор, фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в эфире, эфирный раствор дважды промывают водой. Эфирный слой отделяют и сушат безводным сульфатом магния. Водный слой подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции и отделяют осадок - соответствующий 2-замещенный-1,3-дикетон (СУ III). Сухой эфирный раствор или насыщают хлористым водородом или же к нему приливают насыщенный раствор павелевой кислоты в эфире. Отделяют осадок и кристаллизуют из смеси этанол-эфир. Выход и характеристика полученных солей СЛ III. IX даны в табл. 7 (стр. 108).

2-(6-Аминобутил)-2-замещенные 1,3-дикетоны
(СЛШ а-с)

К водному раствору 0,01 моля СЛШ.НХ при охлаждении и перемешивании приливают насыщенный раствор соды до щелочной реакции. Выпавший осадок отделяют и кристаллизуют из этанола. Выход и характеристика полученных оснований СЛШ даны в табл. 7 (стр. 108).

Подвид 2-(6-триметиламинобутил)-2-фенил-индандиона-1,3 (СЛИУ, $R = C_6H_5$; R^1 и $R^2 = C_6H_4$; $R^3 = R^4 = CH_3$)

Раствор 3,22 г (0,01 моля) маслообразного основания СЛШ ($R = C_6H_5$, R^1 и $R^2 = C_6H_4$; $R^3 = R^4 = CH_3$) в водистом метиле кипятят в течении часа, охлаждают и разбавляют эфиром. Отделяют осадок и кристаллизуют из пропанола. Получают 3,03 г (66%) СЛИУ с т.пл. 182 - 183°. Найдено %: N 2,96; Э 27,63. $C_{22}H_{26}N_2O_2$. Вычислено %: N 3,02; Э 27,39. $\nu_{C=O}$ 1747, 1706 cm^{-1} , $\nu_{C=C}$ - отсутствует.

2-(β-Аминобутирил)-2-замещенные 1,3-диолы
(СЛУ а-н)

К раствору 0,01 моля СХІІ в этаноле при комнатной температуре по порциям добавляют 0,04 моля борогидрида натрия. Через сутки в вакууме упаривают этанол, избыток борогидрида натрия разлагают водой. Отделяют осадок и трижды кристаллизуют из этанола. Выход и характеристика полученных диолов СЛУ даны в табл. 9 (стр. 119).

Гидрогенхлориды 2-(β-аминобутирил)-2-замещенных 1,3-диолов (СЛУ б, м, л.НСІ)

Взвесь 0,01 моля СЛУ в пропаноле при нагревании до ~50° насыщают сухим хлористым водородом до полного растворения осадка. Раствор фильтруют, и, продолжая насыщать хлористым водородом, добавляют эфир до помутнения. Через сутки отделяют осадок и кристаллизуют из смеси пропанол-эфир. Выход и характеристика гидрогенхлоридов СЛУ б, м, л.НСІ даны в табл. 9 (стр. 119).

Оксалаты 2-(β-аминобутирил)-2-замещенных
1,3-диолов (СЛУа-л. С₂Н₂О₄)

К раствору 0,01 моля неперекристаллизованного основания диола СЛУ в эфире приливают насыщенный эфирный раствор щавелевой кислоты. Отделяют осадок и сушат в вакуум-экзикаторе

над концентрированной серной кислотой. Выход и характеристика полученных оксалатов $СLУ. C_2H_2O_4$ даны в табл. 8 (стр. 116).

8.4. Взаимодействие аминацетиленовых дикетонов с нуклеофильными реагентами

o-(2-Фенил)-6-пиперидиногексин-4-оил)-
бензойная кислота / $СLУI$ в; $R=C_6H_5$.
 R^3 и $R^4=(CH_2)_5/$

К кипящему раствору 3,57 г (0,01 моля) $СХI$ в минимальном количестве диоксана приливают 40 мл кипящего 10% раствора едкого кали. Смесь кипятят в течении 5 минут. После охлаждения и подкисления соляной кислотой до нейтральной реакции отделяют осадок и кристаллизуют из этанола. Получают 3,24 г (84%) $СLУI$ в с т. пл. $\sim 180^\circ$. Найдено %: Θ 76,42; Н 7,01; N 4,00. $C_{24}H_{25}NO_3$. Вычислено %: С 76,77; Н 6,71;

N 3,73. ν $C=O$ 1682 cm^{-1} , ν CO_2^\ominus 1619 cm^{-1} , ν $\geq N-H$ 2200 cm^{-1}

Гидрогенхлорид лактона o-(2-Фенил-6-пиперидино-гексин-4-оил)-бензойной кислоты ($СLУII$ в)

Взвесь 3,75 г (0,01 моля) $СLУI$ в в пропаноле насыщают хлористым водородом до полного растворения $СLУI$ в, и, продолжая насыщать, приливают эфир до помутнения. Через сутки отделяют осадок и кристаллизуют из пропанола. Получают 3,66 г

(89 %) СЛУП в .НСІ с т.пл. 187-188⁰. Аналогично получены остальные гидрогенхлориды лактанов СЛУП.НСІ. Выход и характеристика их даны в табл. 10 (стр. 127).

Оксалат пиперидина о-(2-метил-6-морфолиногексин-4-оил) бензойной кислоты (СЛУШ)

К кипящему раствору 2,97 г (0,01 моля) СХLІе в диоксане приливают 40 мл кипящего 10% водного раствора едкого кали, смесь кипятят в течении 5 минут. После охлаждения смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой до кислой реакции и упаривают в вакууме досуха. К остатку приливают 30 мл хлористого тионила, смесь кипятят в течении 2 часов. Упаривают в вакууме хлористый тионил, к остатку приливают 100 мл сухого диоксана и 5 мл (0,05 моля) пиперидина. Через сутки смесь выливают в воду, отделяют маслообразный осадок и растворяют его в эфире. Эфирный раствор промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и добавляют к нему насыщенный эфирный раствор щавелевой кислоты. Отделяют осадок и кристаллизуют из пропанола. Получают 2,10 г (46 %) СЛУШ. $C_{25}H_{32}N_2O_7$ т.пл. 121 - 122⁰. Найдено %: С 62,98; Н 6,85; N 6,02
 $C_{25}H_{32}N_2O_7$. Вычислено %: С 62,87; Н 6,60 ; N 6,11.
 ν C=O 1674 и 1626 cm^{-1} , ν C \equiv C 2258 cm^{-1} .

8.5. Аминотрикетоны

Соли 2--(δ -амино- β -оксобутил)-2-замещенных 1,3-дикетонов (СLIX а-н.НХ)

К раствору 0,01 моля СХLI в диоксане приливают раствор, приготовленный растворением 0,5 г H_2O в 10 мл 57% хлорной кислоты. Смесь при комнатной температуре выдерживают 20 суток. Потом при охлаждении подщелачивают 10%едким кали до слегка щелочной реакции, смесь экстрагируют эфиром (3x100 мл). Эфирный раствор промывают водой и сушат безводным сульфатом магния. Сухой эфирный раствор или насыщают хлористым водородом, или к нему приливают насыщенный раствор щавелевой кислоты в эфире. Отделяют осадок и кристаллизуют из пропанола (с добавлением эфира). Выход и характеристика полученных солей аминотрикетонов СLIX даны в табл. II (стр. 133).

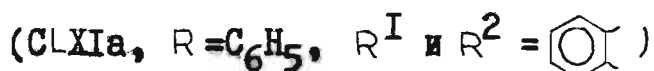
2--(δ -Амино- β -оксобутил)-2-замещенные 1,3-дикетоны (СLIX а-ж)

К водному раствору 0,01 моля соли СLIX.НХ при охлаждении и перемешивании приливают насыщенный раствор соды до слегка щелочной реакции. Отделяют осадок и кристаллизуют из этанола. Выход и характеристика полученных оснований СLIX даны в табл. II (стр. 133).

2-Ацетонил-2-бензилиндиандион-1,3 (СLХб)

К раствору 9,46 г (0,04 моля) 2-бензилиндиандиона-1,3 (СУШ б) и 2,24 г (0,04 моля) едкого кали в этаноле приливают 4,20 мл (0,05 моля) бромацетона. Смесь кипятят на водяной бане до обесцвечивания и выливают в воду. Отделяют осадок и кристаллизуют из этанола. Получают 6,28 г (71%) СLХб с т.пл. 116-117°. Найдено %: С 77,80; Н 5,55. $C_{19}H_{16}O_3$. Вычислено %: С 78,06; Н 5,52. $\nu_{C=O}$ 1738(53), 1705(85) cm^{-1} .


2-(α -Бромацетонил)-2-фенилиндиандион-1,3



а) К раствору 2,78 г (0,01 моля) СLХа в четыреххлористом углероде поддерживая температуру раствора 35-40° прибавляют 0,52 мл (0,01 моля) брома, растворенного в 2 мл четыреххлористого углерода. Раствор обесцвечивается, выделяется бромистый водород. Через 2 часа четыреххлористый углерод отгоняют в вакууме. Остаток кристаллизуют из этанола. Получают 1,85 г (52%) СLХIа с т.пл. 150 - 151°.

б) К раствору 2,78 г (0,01 моль) СLХа в бензоле прибавляют 1,74 г (0,01 моль) бромсукцинимиды, смесь кипятят в течении часа. Через день отделяют осадок, бензольный раствор упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из этанола.

Получают 1,97 г (55,2%) СLXIa с т.пл. 150–151⁰, который не дает депрессии температуры плавления с веществом, полученным по методу а). Найдено %: Br 22,32. C₁₈H₁₃BrO₃.
Вычислено %: Br 22,37. $\nu_{C=O}$ 1748(37), 1712(68).

2-(γ -Бромацетонил)-2-фенилиндандион-1,3
(СLXIa, R=C₆H₅, R¹ и R²=)

2,78 г (0,01 моля) 2-ацетонил-2-фенилиндандиона-1,3 (СLХа) и 2,63 г (0,01 моля) диоксандибромида нагревают на кипящей водяной бане в течении часа. Полученное масло растворяют в 10 л этанола и выливают в 200 мл воды. Через день отделяют осадок, который перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,59 г (44,5%) белого порошкообразного СLXIa с т.пл. 105–107⁰.

Найдено %: Br 22,70. C₁₈H₁₃BrO₃. Вычислено %: Br 22,37.

$\nu_{C=O}$ 1734(56), 1708(74) см⁻¹. Аналогично получены другие бромтрикетоны СLXIb, но не охарактеризованы как индивидуальные вещества. Они вполне пригодны для дальнейшего аминирования.

Гидрогенхлориды 2-(γ -аминоацетонил)-2-замещенных
индандионов-1,3 (СLXIв э-у.HCl)

К раствору 0,01 моля СLXIb в сухом эфире приливают 0,02 моля вторичного амина, растворенного в 5 мл эфира (в случае

диметиламина эфирный раствор СLXII насыщают сухим диметил- амином). Через сутки отделяют соль амина.

Эфирный раствор трижды промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и насыщают сухим хлористым водородом. Отделяют полученную соль, сушат в вакуум-эксикаторе и перекристаллизовывают из смеси абсолютного этанола и абсолютного эфира (1:1), насыщенного хлористым водородом. Выход и характеристика полученных солей СLIX даны в табл. I2 (стр. 138).

2-(γ -Аминоацетонил)-2-замещенные индандионы-1,3
(СLIX β - γ)

К раствору 0,01 моля гидрогенхлорида СLIX.HCl в воде при температуре 0 до +5° приливают при перемешивании концентрированный раствор аммиака до щелочной реакции. Осадок отделяют и перекристаллизовывают из этанола. Выход и характеристика оснований СLIX даны в табл. I2 (стр. 138).

Соли четырехзамещенного аммония 2-ацетонил-(γ)-2-замещенных индандионов-1,3 (СLXVIa-к)


а) К раствору 0,005 моля бромтрикетона СLXIII в эфире приливают 0,005 моля третичного амина (в случае триметиламина эфирный раствор СLXII насыщают сухим триметиламином).

Через сутки отделяют осадок, промывают небольшим количеством эфира и перекристаллизовывают из пропанола. Выход и характеристика полученных бромидов СLXVI даны в табл. I4 (стр. 145).

б) Раствор 0,01 моля основания СLIX в иодистом метиле кипятят в течении 15 минут, охлаждают и разбавляют эфиром. Отделяют осадок и кристаллизуют из пропанола. Выход и характеристика полученных иодидов СLXVI даны в табл. I4 (стр. 145).



К раствору 4,73 г (0,020 моля) 2-бензилиндандиона-1,3 и 1,12 г (0,020 моля) едкого кали в этаноле приливают 1,87 мл (0,022 моля) бромистого аллила и добавляют 0,5 г иодистого калия. Смесь кипятят на водяной бане до обесцвечивания раствора, охлаждают и выливают в воду. Через сутки отделяют осадок и кристаллизуют из этанола. Получают 4,422 (80%) СLXIV б с т.пл. 81 - 82°. Найдено %: С 82,56; Н 5,63. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_2$. Вычислено %: С 82,58; Н 5,84. $\nu_{\text{C=O}}$ 1741(40), 1710(57) cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$ 1640(37) cm^{-1} .

2-(γ -Иод- β -ацетоксипропил)-2-фенилиндандион-1,3
(СLXУа, R=C₆H₅, R¹иR²=).

К раствору 2,62 г (0,01 моля) СLXIUа в эфире добавляют 1,66 г (0,01 моля) иода. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течении 5 часов и отделяют осадок. Эфирный раствор промывают водным раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания, потом дважды водой промывают и сушат над безводным сульфатом магния. Эфир упаривают в вакууме. Полученное масло обрабатывают 5 мл сухого эфира, и полученное твердое вещество кристаллизуют из этанола. Получают 3,24 г (72%) СLXУа с т.пл. 145–146°. Найдено: %: С 53,71; Н 4,04; Э 28,50. С₂₀Н₁₇О₄. Вычислено %: С 53,59; Н 3,82; Э 28,31. $\nu_{\text{C=O}}$ 1746(58), 1722(65) см⁻¹; отсутствует ν_{OH} .

Аналогично в маслообразном виде получены 2-бензил-(СLXУб) и 2-метил-2-(γ -иод- β -ацетоксипропил)-индандионы-1,3 (СLXУв), но не охарактеризованы как индивидуальные вещества.

Соли 2-(γ -амино- β -оксипропил)-2-замещенных индандионов-1,3 (СLXIII.НХ)

Неочищенные соединения СLXУ, полученные из 0,01 моля СLXIU как описано выше, растворяют в диоксане, приливают 0,03 моля вторичного амина и кипятят в течении 3 часов. Смесь охлаждают, выливают в воду и экстрагируют эфиром (3x100 мл).

Эфирный экстракт промывают водой, обрабатывают активированным углем и сушат над безводным сульфатом магния. Сухой эфирный раствор насыщают хлористым водородом или к нему приливают насыщенный раствор щавелевой кислоты в эфире, отделяют осадок и кристаллизуют из смеси пропанол - пропилацетат. Выход и характеристика полученных солей СLXV.НХ даны в табл. 13 (стр. 142).

2-(γ -Амино- β -оксипропил)-2-замещенные
индандионы-I,3 (СLXIII a-e)

К водному раствору 0,005 молей СLXIIIa.НСI при охлаждении и перемешивании приливают 10% содовый раствор до щелочной реакции. Отделяют осадок и кристаллизуют из этанола. Выход и характеристика полученных оснований СLXIII даны в табл. 13 (стр. 142).

Гидрогенхлориды 2-(γ -аминоацетонил)-2-замещенных
индандионов-I,3 (СLIXл, о, п, р, у.НСI), полученные
окислением аминоспиртов

К раствору 0,8 г (0,008 моля) хромового ангидрида в 30 мл уксусной кислоты приливают 6 мл 60% серной кислоты.

Полученный раствор медленно при перемешивании приливают к раствору 0,005 моля СLXIII.НСI в уксусной кислоте. Через час смесь разбавляют водой, при охлаждении нейтрализуют раствором соды и экстрагируют эфиром. Эфирный экстракт промывают водой,

сушат над безводным сульфатом магния и насыщают хлористым водородом. Отделяют осадок и кристаллизуют из смеси этанол-эфир. Характеристика полученных солей СLXI.НХ дана в табл. I2 (стр. 138). Они не дают депрессий температур плавления с соответствующими солями, полученными из 2-(γ -бромацетонил)-2-замещенных индандионон-1,3 по выше описанной методике.

В Ы В О Д Ы

1. Алкилирование солей 2-алкил(арил, аראкил)-2-замещенных циклических 1,3-дикетонов индандиенового и циклогександиенового рядов пропаргилгалогенидами, хлористым металлиллом и галогенацетоном главным образом протекает по углероду с образованием соответствующих 2-пропаргил, 2-металлил- и 2-ацетонил-2-замещенных 1,3-дикетонов.

2. Аминометилирование 2-пропаргил-2-замещенных 1,3-дикетонов параформом и вторичными аминами в присутствии солей одновалентной меди приводит к образованию 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенных 1,3-дикетонов - нового класса аминодикетонов и аминацетиленов.

3. Селективное гидрирование 2-(δ -аминобутирил)-2-замещенных 1,3-дикетонов может протекать либо по тройной связи, либо по β -дикарбонильной группировке.

4. Каталитическое гидрирование водородом в присутствии титаново-никелевого скелетного катализатора протекает по тройной связи с образованием 2-(δ -аминобутил)-1,3-дикетонов. На этой основе создан удобный препаративный метод δ -аминоалкилирования β -дикетонов.

5. Гидрирование 2-(δ -аминобутирил)-1,3-дикетонов борогидридом натрия протекает по β -дикарбонильной группировке с сохранением тройной связи и образованием циклических

аминоацетиленовых 1,3-диолов.

6. Установлено, что 2-(δ -аминобутирил)-1,3-дикетоны гидратируются в присутствии перхлората ртути в растворе диоксанхлорной кислоты с образованием нового класса аминокарбонильных соединений - аминотрикетонов, содержащих одновременно 1,3- и 1,4-дикетонные группировки в молекуле, а именно, 2-(δ -амино- β -оксобутил)-2-замещенные 1,3-дикетоны.

7. 2-(γ -амино- β -оксипропил)-2-замещенные 1,3-дикетоны могут быть синтезированы из 2-ацетонил-1,3-дикетонов последовательным γ -бромированием и аминированием или же окислением 2-(γ -амино- β -оксипропил)-2-замещенных 1,3-дикетонов. Последние легко получить из 2-аллил-2-замещенных 1,3-дикетонов последовательным действием на них иода в присутствии ацетата серебра и аминов.

8. Под действием водной щелочи циклические аминоацетиленовые дикетоны раскрывают цикл с образованием аминоацетиленовых кетокарбоновых кислот, существующих в виде внутренних солей. Гидрогенхлориды аминоацетиленовых кетокарбоновых кислот существуют в форме аминоацетиленовых лактонов. Этим создан препаративный метод получения аминоацетиленовых фталидов.

9. 2-(δ -Аминобутирил)-1,3-дикетоны весьма устойчивы относительно воздействия даже сильно нуклеофильных аминов. Размыкание цикла и образование соответствующих амидов аминоацетиленовых кетокарбоновых кислот не происходит при продолжительном кипячении в амине. Амиды о-(2-замещенных- δ -аминогексин-4-оил)-бензойной кислоты можно получить последовательным действием хлористого тионила и амина на соответствующую кислоту.

10. Бромирование 2-металлил-2-замещенных индандионов-1,3 сопровождается новым видом внутримолекулярной циклизации, приводящий к 1-бромметилинданоно /2',3':3,4/ циклопентеновым системам. Своеобразная реакция циклизации объясняется тем, что метильная группа, активированная положительным зарядом карбокатиона, который образуется в процессе электрофильного присоединения галогена к двойной связи, присоединяется к пространственно выгодно расположенной карбонильной группе.

11. 1-Бромметилинданоно /2',3':3,4/ циклопентены способны с аминами образовывать соответствующие аминопроизводные и бромиды четырехзамещенного аммония.

12. В настоящей работе разработаны методы синтеза и изучены свойства свыше 170 новых соединений, структуры которых доказаны химически и спектроскопически. Из них 49 подвергнуты фармакологическому исследованию.

13. Аминоацетиленовые дикетоны обладают противосудорожной и транквилизирующей активностью. Соответствующим им солям четырехзамещенного аммония, также как солям четырехзамещенного аммония трикетонов инданоноциклопентенов, характерна кратковременная ганглиоблокирующая активность с гипотензивным действием.

Аминобутилдикетоны кроме противосудорожной и транквилизирующей активностей еще обладают некоторой анальгезирующей активностью. Аминотрикетоны характеризуются М- и Н-холинолитической активностью и способностью ингибировать некоторые ферменты. Аминопроизводные 1-бромметилинданоноциклопентенов

обладают некоторой противосудорожной, холинолитической и транквилизирующей активностью.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. G.Wanag, A.Walbe. Ber., 1938, 71, 1448.
2. А.К.Арен. Диссертация, Рига, 1961
3. А.К.Арен. Дз.В.Бите. ХГС, 1968, 329.
4. Дз.В.Бите, Диссертация, Рига, 1969.
5. Дз.В.Бите, А.К.Арен.Изв. АН Латв.ССР, сер.хим.,
1968, 228.
6. С.К.Германе. В сб. "Циклические β -дикетоны",
Изд. АН Латв.ССР, Рига, 1961, стр. 359
7. А.К.Арен. Уч.зап. РПИ, 16, Изд. "Звайгзне", Рига, 1965,
стр. 85.
8. А.К.Арен. В сб. "Циклические β -дикетоны", Изд. АН Латв.ССР,
Рига, 1961, стр. 181.
9. Р.Э.Валтер. Диссертация, Рига, 1965.
10. Я.Я.Дрегерис. Диссертация, Рига, 1965.
11. Л.Б.Фишер. Усп.хим., 1958, 27, 589.
12. M.Olomucki. Ann. Chim., 1960,5, 845.
13. Вейганд-Хильгетаг "Методы эксперимента в органической
химии", Изд. "Химия", М., 1968, стр. 689.
14. Авт.свид. № 159844 от 4.03.1963.
15. A.T.Bottini, J.D.Roberts. J.Am.Chem.Soc., 1957, 79, 1462.
16. J.A.Gautier, M.Miocque, C.Lafontaine. Bull., 1960, 1117.
17. W.Reppe. Ann., 1955, 596, 1.
18. C.Gardner, V.Kerrigan, J.D.Rose, B.C.Weedon. J.Chem.
Soc., 1949, 780.

19. J.D.Rose, R.A.Gale. *J.Chem. Soc.*, 1949, 792
20. Патент Германии № 731559; *C.A.*, 1944, 38, 549.
21. V.A.Engelhardt. *J.Am.Chem.Soc.*, 1956, 78, 102.
22. С.А.Вартанян, Ш.О. Баданян. *Изв.АН Арм.ССР, ФМЕТН*, 1956, 2, 107.
23. С.А. Вартанян, Ш.О. Баданян. *Изв.Арм.ССР, ХН*, 1957, 10, 347.
24. С.А. Вартанян. Ш.О.Баданян. *Изв.АН Арм.ССР, ХН*, 1958, 11, 185.
25. С.А. Вартанян, Ш.О. Баданян. *Изв.АН Арм.ССР, ХН*, 1958, 11, 343.
26. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян. *Изв.АН Арм.ССР, ХН*, 1959, 12, 37.
27. С.А.Вартанян, Ш.О. Баданян. *Изв. АН Арм.ССР, ХН*, 1960, 13, 133.
28. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян. *Изв. АН Арм.ССР, ХН*, 1960, 13, 141.
29. А.Е.Фаворский. *ХРХХ*, 1887, 19, 414.
30. Патент ФРГ № 1091103 от 13.04. 1961.
31. К.С.Brannock, R.D.Vipitt, J.G. Thweatt. *J.Org.Chem.*, 1963, 28, 1462.
32. *Успехи органической химии*, том. 4, Изд. "Мир", М., 1966, стр. 5.
33. С.W.Kruse, R.F.Kleinschmidt. *J.Am.Chem. Soc.*, 1961, 83, 216.
34. М.Ф.Шостаковский, И.А.Чекулаева, Л.В.Кондратьева, *Изв. АН СССР, ОХН*, 1959, 1960.

35. М.Ф.Шостаковский, И.А.Чекулаева, Л.В.Кондратьева.
ЖОХ, 1960, 30, 3179.
36. Е.А.Эльперина, Б.П.Гусев, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР,
сер.хим., 1966, 1803.
37. М.Ф.Шостаковский, И.А.Чекулаева, Л.В.Кондратьева,
Б.П.Лопатин. ДАН СССР, 1960, 135, 101.
38. А.А.Петров, И.А.Маретина. ЖОХ, 1959, 29, 2458.
39. А.А.Петров, И.А.Маретина. ЖОХ, 1960, 30, 696
40. А.А.Петров, В.А.Корнер. ДАН СССР, 1959, 126, 1278
41. В.А.Корнер, А.А.Петров. ЖОХ, 1960, 30, 918.
42. J.L.Dumont, J.Tohier, P.Cadiot. C.r., 1963, 256, 3146
43. J.L.Dumont, W.Chodkiewicz, P.Cadiot. Bull., 1967,
588.
44. Н.М.Либман, С.Г.Кузнецов. ЖОХ, 1961, 31, 2283.
45. Патент ФРГ № III18774; С.А., 1962, 56, 15364с.
46. I.Marszak, M.Olomucki. Bull. 1959,
182, 186.
47. А.А.Петров, И.А.Маретина, Н.А.Погоржельская. ЖОРХ,
1966, 2, 1757.
48. M.C.Charrier, M.P.Simonnin. C.r. (C), 1967,
264, 995.
49. J.Soulie, P.Cadiot. Bull., 1966, 3850.
50. Авт.свид.№ I64293
51. С.Г.Кузнецов, Н.М.Либман. ЖОХ, 1965, 1, 1399.
52. Н.М.Либман, С.Г.Кузнецов. ЖОРХ, 1967, 3, 1554.
53. Н.М.Либман, ЖОРХ, 1967, 3, 1235.

54. C.Mannich, E.T. Chang. Ber., 1933, 66, 418
55. A.Dornow, F.Ishe. Ber., 1956, 89, 870.
56. R.L.Salvador, D.Simon. Can. J.Chem., 1966, 44, 2570.
57. Н.М.Либман, С.Г.Кузнецов. ЖОрХ, 1967, 3, 1494.
58. М.Ф.Шостаковский, А.С.Атавин, Н.В.Егоров. ЖОрХ, 1967, 3, 429
59. J.L.Dumont, A.Metge, W.Chodkiewicz, P.Cadiot. C.r., 1965, 260, 215.
60. С.И.Шергина, А.Г.Бадашкеева, А.С.Занина, И.Л.Котляревский. Изв.АН СССР, сер.хим., 1967, 458.
61. И.Л.Котляревский, Е.К.Индриевская. Изв. АН СССР, сер.хим., 1966, 546.
62. А.Т.Бабаян, К.Ц.Тогмазян, А.Г.Оганесян. ЖОрХ, 1968, 4, 1323.
63. М.С.Шварцберг, В.Н.Андреевский, И.Л.Котляревский. Изв. АН СССР, сер.хим., 1966, 1272
64. J.P.Guermont. Mem.serv. chim. etat (Paris), 1955, 40, 147; C.A., 1958, 52, 2737 а.
65. Б.П.Гусев, В.В.Татарчук, И.Н.Азербает, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1965, 846.
66. Б.П.Гусев, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, ОХН, 1962, 1067.
67. И.Л.Котляревский. Изв. АН СССР, сер.хим., 1967, 397.
68. Патент ФРГ № 1100617 от 21.09.1961.
69. Патент США № 3007933; C.A., 1962, 56, 9961 с.
70. N.R.Easton, R.D.Dillard, W.J.Doran, M.Livezey, D.E.Morrison. J.Org. Chem., 1961, 26, 3772.
71. A.Mrszak-Fleury. Ann.Chim., 1958, 3, 656.

72. A.Marszak - FleurY. Bull., 1958, 493.
73. Р.И.Кругликова, Т.А.Уланская. ЖОрХ, 1965, I, 230.
74. М.В.Мавров, Э.С.Восканян, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1968, 884.
75. Патент ФРГ № II3I659.
76. Патент ФРГ № III7I08
77. R.Gelin, J.C.Nablot. Bull., 1966, 3079.
78. И.Л.Котляревский, М.С.Шварцберг, Л.Б.Фишер. Реакции ацетиленовых соединений, Изд. "Наука", Новосибирск, 1967, стр.5.
79. С.А.Вартанян, А.Г.Терзян. Изв. АН Арм. ССР, ХН, 1957, II, 37.
80. J.A.Gautier, M.Miosque, C.Lafontaine. C. r., 1959, 248, 3580.
81. P.Duhamel, M.Miosque, J.A.Gautier. C. r., 1964, 258, 227.
82. Патент ФРГ № 895595; С.А., 1958, 52, 7347 с.
83. Ф.Я.Первеев, Е.М.Векшина, Л.Н.Суренкова. ЖОХ, 1957, 27, 1526.
84. Ф.Я.Первеев, Е.М.Кузнецова. ЖОХ, 1958, 28, 2360.
85. Ф.Я.Первеев, А.В.Щелкунов. ЖОХ, 1959, 29, 3851.
86. Ф.Я.Первеев, В.М.Демидова. ЖОХ, 1962, 32, II7, 121.
87. Ф.Я.Первеев, В.М.Демидова. ЖОрХ, 1965, I, 2244.
88. Ф.Я.Первеев, Р.А.Богаткин. ЖОрХ, 1966, 2, 969.
89. Ф.Я.Первеев, Р.А.Богаткин. ЖОХ, 1967, 37, 734.
90. Ф.Я.Первеев, Е.Е.Вояковская. ЖОрХ, 1967, 3, 2117.
91. N.R.Easton, D.R.Cassady, R.D.Dillard. J.Org.Chem., 1963, 28, 448.

92. М.С.Малиновский, М.П.Хмель. ЖОХ, 1965, 35, 960.
93. М.С.Малиновский, М.П.Хмель, А.Ф.Маслюк, ЖОрХ, 1966, 2, 1553.
94. Патент ФРГ № II36696 от 4.04 1963.
95. Патент Англии № 889303; С.А., 1962, 58, 1347 а
96. С.Englacet, Е.Корка. Compt.rend., 1964, 258, 1255
97. I.Iwai, Y.Yura. Chem.Pharm. Bull., 1963, 11, 1049; С.А., 1963, 59, 13848 б.
98. H.Muskowitz, J.Blanc - Grenee, M.Micque. Compt.rend. (C), 1967, 264, 1406.
99. Патент ФРГ № IO79622 от 13 IO 1960.
100. М.Ф.Шостаковский, И.А.Чекулаева, Л.В.Кондратьева. Изв. АН СССР, ОХН, 1958, 794.
101. М.Ф.Шостаковский, И.А.Чекулаева, Л.В.Кондратьева. ЖОХ, 1960, 30, 75.
102. Успехи органической химии, том 4. Изд. "Мир", М., 1966, 239.
103. G.F.Hemion, L.Price. J.Org.Chem., 1962, 27, 1587.
104. W.Chodkiewicz. Ann.Chim., 1957, 821.
105. K.N.Campbell, F.C.Fatora, B.K.Campbell. J.Org. Chem., 1952, 17, 1141.
106. А.А.Петров, И.А.Маретина, В.Д.Немировский. ЖОХ, 1960, 30, 2248.
107. А.А.Петров, И.А.Маретина, К.С. Мингалева. ЖОХ, 1965, 35, 1720.
108. Н.А.Погоржельская, И.А.Маретина, А.А.Петров. ЖОрХ, 1967, 3, 1933.

- I09. И.Н.Назаров, Р.И.Кругликова, Г.М.Николаев. ЖОХ, 1960, 30, 462.
- I10. К.Н.Сампбелл, F.C.Fatora, В.К.Сампбелл. J.Org.Chem., 1952, 17, 1141.
- I11. Патент Англии № 871804.
- I12. Н.М.Лиобман, С.Г.Кузнецов. ЖОХ, 1963, 33, 28.
- I13. I.Marszak, M.Koulikov. Bull., 1956, 93.
- I14. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян, А.В.Мушегян. Изв. АН Арм. ССР, XII, 1963, 16, 547.
- I15. J.A.Gautier, I.^aMrszak, M.Miosque. Bull., 1958, 415.
- I16. M.Miosque. C.r., 1958, 247, 1470.
- I17. С.А.Вартанян, А.Г. Терзян. Изв. АН Арм. ССР, XII, 1957, II, 37.
- I18. С.А.Вартанян, Л.В.Оганова, Ш.О.Баданян. ЖОрХ, 1965, I, 37.
- I19. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян, А.В.Мушегян. Арм.хим. ж., 1966, 19, 864.
- I20. С.А.Вартанян, М.Р.Бархударян, Ш.О.Баданян⁵. ЖОрХ, 1967, 3, 1967.
- I21. J.A.Gautier, M.Miosque, L.Mascrier - Demagny. 1961, 253, 1971.
- I22. G.F.Nemion, P.E.Butler. J.Org.Chem., 1961, 26, 3341.
- I23. И.И.Назарова, Б.П.Гусев, Б.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1967, 1580.
- I24. М.Ф.Шостаковский, И.А.Чекулаева, Л.В.Кондратьева. ДАН СССР, 1962, 146, 376.

- I25. Б.П.Гусев, Е.А.Эльперина, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1967, 2345.
- I26. N.R.Easton, D.R.Cassady, R.D.Dillard. J.Org. Chem., 1965, 30, 3084.
- I27. А.Т.Бабаян, Э.О.Чухаджян, К.А.Рашмаджян. ЖОрХ, 1968, 4, 252.
- I28. C.Answorth, N.R. Easton. J. Org.Chem., 1961,26, 3776.
- I29. Б.П.Гусев, В.В.Татарчук, И.Н.Азербаетов, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1966, I209.
- I30. N.R.Easton, R.D.Dillard. J. Org.Chem., 1963, 28, 2465.
- I31. Патент ФРГ № 896347; С., 1954, I25, 4726.
- I32. M.L.Farmer, W.E.Billups, R.V.Greenlee, A.W.Kurtz. J. Org.Chem., 1966, 31, 2885.
- I33. А.Т.Бабаян, Н.Г.Вартанян. ЖОХ, 1956, 26, 2789.
- I34. А.Т.Бабаян, К.Т.Тагмазян, Е.С.Ананян, Г.Т.Вартанян. Арм. хим. ж., 1966, 19, 366.
- I35. С.А.Вартанян, С.А.Мелконян, Ш.О.Баданян. ЖОрХ, 1967, 3, 671.
- I36. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян. Изв. АН Арм.ССР, ХН, 1962, 15, 307.
- I37. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян, А.В.Мушегян. Изв. АН Арм. ССР, ХН, 1964, 17, 505.
- I38. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян, А.В.Мушегян, Л.А. Аюпян. Арм.хим. ж., 1966, 19, 514.
- I39. M.Olomucki, I.Marszak. С.г., 1962, 255, 1409
- I40. R.D.Dillard, N.R.Easton. J.Org.Chem., 1964, 29, 2464.

- I41. Ф.Я.Первеев, В.М.Демидова. *ЖОрХ*, 1966, 2, 1725.
- I42. Ф.Я.Первеев, В.М.Демидова. *ЖОрХ*, 1966, 2, 1731.
- I43. A.Babbington, R.W.Brimblecombe, D.Shaneshaft. *Brit. J.Pharm.*, 1966, 26, 56.
- I44. A.Babbington, R.W.Brimblecombe, D.G.Rowell. *Brit. J.Pharm.*, 1966, 26, 68.
- I45. B.Karlen, A.Tele. *Acta Pharm. Suecica*, 1966, 3, 197; *J.C.*, 1966, 22, 69327.
- I46. J.L.Neumeyer, U.V.Moyer, J.A.Richman, F.J.Rosenberg, D.G.Feiger. *J.Med.Chem.*, 1967, 10, 615.
- I47. R.George, D.J.Jenden. *J.Med.Chem.*, 1966, 9, 843.
- I48. R.Dahlbom, B.Karlen, A.Lindquist, R.George, D.J.Jenden. *Acta Pharm.Suecica*, 1966, 3, 187; *J.C.*, 1966, 22, 69326.
- I49. J.H.Biel, E.P.Sprengler, H.L.Freidman. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 6184.
- I50. Патент США № 2830048; *C.A.*, 1958, 52, 14709 A.
- I51. J.H.Biel, F.Di Pierro. *J.Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 4609.
- I52. J.Semitt, M.Suquest, M.Brunaud, G.Callet. *Bull.*, 1961, 1140.
- I53. J.Augstein, W.C.Austin, C.A.Bartram, R.J.Bascott. *J.Med. Chem.*, 1966, 9, 812.
- I54. N.R.Easton, F.G.Henderson, W.J.McMurray, N.J.Leonard. *J.Med. Chem.*, 1966, 9, 465.
- I55. C.W.Ryan, N.E.Easton, R.D.Dillard, F.G.Henderson. *J.Med.Pharm.Chem.*, 1962, 5, 780.
- I56. S.Fujiki. *Nippon Kagaku Zasshi*, 1960, 87, 189; *I.C.*, 1966, 21, 65470.

- I57. M.Prost, M.Urbain, R.Charlier. *Chim. Ther.*, 1967, 2, 133; *I.C.*, 1967, 26, 84570.
- I58. L.Desci, M.K. Varszegi, K.Nodor. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1967, 19, 52; *I.C.*, 1967, 24, 77557.
- I59. J.R. Boissier, R.Ratois, R.Dumont. *Chim. Ther.*, 1966, 1, 320; *I.C.*, 1967, 24, 74335.
- I60. L.Maitre, E.Wuss. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1967, 81, 157; *C.A.*, 1967, 67, 29430 j.
- I61. J.L. Neumeyer, W.Firshein. *J. Pharm. Sci.*, 1966, 55, 441; *I.C.*, 1966, 22, 66438.
- I62. Патент США № 3210425; *C.A.*, 1965, 63, I6213 A.
- I63. J.L. Neumeyer, J.G. Cannon. *J. Pharm. Sci.*, 1962, 51, 804; *C.A.*, 1963, 58, 4514 c.
- I64. F.Gaudemar. *C.r.*, 1956, 242, 2471.
- I65. K.Bowden, I.M. Heilbron, E.R.H. Jones, B.C.L. Weedon. *J. Chem. Soc.*, 1946, 39.
- I66. J.W. Gramshaw, A.W. Johnson, T.J. King. *J. Chem. Soc.*, 1958, 4040.
- I67. S. Qulroix - Traver, M.Gaudemar. *Bull.*, 1967, 355.
- I68. F.Gaudemar - Bardone. *Ann. Chim.*, 1958, 3, 52.
- I69. Г.Н. Бондарев, В.А. Рыков, Л.Ф. Челпанова, А.А. Петров. *МорХ*, 1967, 3, 816.
- I70. F.Wille, L.Saffer. *Ann.*, 1950, 568, 34.
- I71. F.Irwing, A.W. Johnson. *J. Chem. Soc.*, 1948, 2037.
- I72. M.Fontaine, J.Chauvelier, P.Barchewitz. *Bull.*, 1962, 2145.

- I73. E.R.H.Johnes, T.U.Shen, M.C.Whitting. J.Chem.Soc., 1950, 236.
- I74. J.Chauvelier. C.r. , 1948, 226, 677.
- I75. Патент Англии № I059666; C.A., 1967, 66, 95184 X.
- I76. J.Chauvelier, M.Eugene. Bull., 1950,
272.
- I77. Л.И.Верещагин, С.П.Коршунов. ЖОрХ, 1965, 1, 955.
- I78. M.E.Andre. Ann.Chim., 1913, 29, 540.
- I79. G.Stork, M.Tomasz. J.Am.Chem.Soc., 1964, 86, 471.
- I80. F.Bohlman, H.Karpeyn. Ber., 1967, 100, 1927.
- I81. И.А.Фаворская, А.А.Никитина, Е.Г.Румянцева. ЖОрХ, 1967,
3, 1402.
- I82. F.Bohlman, C.Zdero. Ber., 1966, 99, 2413.
- I83. Р.И.Каткевич, Н.В.Сункова, В.Н.Лузенина, С.П.Коршунов,
Л.И.Верещагин. ЖОрХ, 1967, 3, 1076.
- I84. Л.И.Верещагин, С.П.Коршунов, В.И.Скобликова, Т.В.Липович.
ЖОрХ, 1965, 1, 1089.
- I85. Л.И.Верещагин, С.П.Коршунов, Р.И.Каткевич, Т.В.Липович.
ЖОрХ, 1967, 3, 932.
- I86. Патент Голландии № 6603406 ; C.A., 1967, 66, 36824 y.
- I87. M.Barelle, R.Gleant. Bull., 1967, 453.
- I88. I.Iwai, Y.Okajima, T.Konotsune. Yakugaku Zasshi,
1958, 78, 505; C.A. 1958., 52, 17200 e.
- I89. Y.Okajima. Yakugaku Zasshi, 1960, 80, 518; C.A.,
1960, 54, 18488 e.
- I90. I.Iwai, Y.Okajima. Yakugaku Zasshi, 1958, 78,
1252; C.A., 1959, 53, 5191 a.

191. В.Д.Немировекий, Л.Ф.Челпанова, А.А.Петров. *ЮХ*, 1961, 31, 2552.
192. J.Nigav. *J.Chem.Soc. Japan*, 1953, 56, 968; *C.A.*, 1955, 49, 3185 g.
193. Патент ФРГ № 1000805 от 19.06.1957.
194. Патент Японии № 11828 ('60); *C.A.*, 1961, 55, 11367 в.
195. I.Iwai, Y.Okajima. *Yakugaku Zasshi*, 1958, 78, 1404; *C.A.*, 1959, 53, 147 с.
196. Патент США № 3235602 ; *C.A.*, 1966, 64, 1495 с.
197. Ю.А.Полтавченко, Н.И.Попова. *Кинетика и катализ*, 1967, 8, 335.
198. С.А.Вартанян, Л.Г.Григорян, В.Н.Жамагорцян. *Арм.хим.ж.*, 1966, 19, 507.
199. U.Schmidt, M.Schowockan. *Ber.*, 1964, 97, 1649.
200. J.V.Nef. *Ann.*, 1899, 308, 264.
201. G.Stork, S.Malhotra, H.Tompson, M.Uchibayashi. *J.Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 1148.
202. K.Hess, W.Weltzien. *Ber.*, 1921, 54, 2511.
203. А.М.Сладков, И.Р.Гольдинг. *ЮрХ*, 1967, 3, 1338.
204. R.S.Davis, D.H.Schreiber. *J.Am. Chem.Soc.*, 1956, 78, 1675.
205. А.А.Петров. *Усп.хим.*, 1960, 29, 1049.
206. J.W.Kroeger, J.A.Nieuwland. *J.Am.Chem. Soc.*, 1936, 58, 1861.
207. W.Surber, V.Theus, L.Colombi, H.Scinz. *Helv.chim. Acta*, 1956, 39, 1299.
208. И.Л.Котляревский, Т.И.Ермолова. *Изв.Сиб. отд. АН СССР*, 1961, 92.

209. D. M. Robertson. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 355.
210. Л. И. Верещагин, О. Г. Яшина, Т. В. Зарва. *ЖОрХ*, 1966, 2, 1895.
211. О. Г. Яшина, Т. В. Зарва, Л. И. Верещагин. *ЖОрХ*, 1967, 3, 219.
212. R. Gelin, J. C. Nablot. *C. r. (C)*, 1967, 264, 1966.
213. Л. Д. Бергельсон, А. Н. Григорян, Л. А. Плугина. *Изв. АН СССР, ОХН*, 1963, 509.
214. В. С. Веса, Г. К. Куняпис. *Тр. АН Лит. ССР, сер. Б*, 1965, 181.
215. T. Agawa, S. I. Miller. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 449.
216. И. И. Лапкин, Ю. С. Андрейчиков. *ЖОрХ*, 1965, 1, 480.
217. J. A. Gautier, M. Miosque, L. Mascrier - Demagny. *Bull.*, 1967, 1551.
218. R. Boulanger, R. Vessiere. *Bull.*, 1967, 1706.
219. R. Fuson, G. E. Ulliot, J. L. Hickson. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 410.
220. C. L. Bickel. *J. Am. Chim. Soc.*, 1947, 69, 2134.
221. Л. Б. Соколов, А. А. Петров. *ЖОрХ*, 1966, 2, 1003.
222. S. Holand, R. Epstein. *C. r.*, 1965, 261, 4449.
223. J. Schreiber. *Helv. chim. Acta*, 1967, 50, 2101.
224. M. Tonabe, D. F. Crowe, R. L. Dehn. *Tetrahedron Letters*, 1967, 3943.
225. F. Bardone - Gaudemar. *C. r.*, 1956, 243, 1895.
226. И. З. Комаров, О. Д. Ярош, Л. Н. Астафьева. *ЖОХ*, 1966, 36, 907.
227. Л. Ф. Челпанова, А. А. Петров, Г. И. Бондарев, В. Д. Немировский. *ЖОХ*, 1962, 32, 2487.
228. И. И. Моцци, Ф. Ф. Кошелев. *КРХО*, 1910, 42, 1082.
229. Патент Франции № I455862; С. А., 1967., 67, 53687 в.

230. P.A.Chopard, R.J.G.Scarle, F.H.Devitt. *J.Org.Chem.*,
1965, 30, 1015.
231. H.Hoffmann, H.J.Diehr. *Tetrahedron Letters*, 1962, 583.
232. X.A.Красная, В.Ф.Кучеров. *Изв.АН СССР, сер.хим.*, 1965,
1070.
233. F.Bohlman, H.J.Hennhardt, H.G.Wiehe. *Ber.*, 1955, 88, 361.
234. F.Bohlman, K.M.Kleine, C.Arndt. *Ber.*, 1966, 99, 1642.
235. F.Bohlman, H.Bornowski, C.Arndt. *Ber.*, 1966, 2828.
236. K.E.Schulte, G.Ruecker, R.Boehme. *Arzneimittelforsch.*,
1967, 17, 829.
237. E.R.H.Jones, G.Lowe, P.V.R.Shannon. *J.Chem. Soc. (C)*,
1966, 144.
238. L.Piaux, M.Dugand, L.Henry. *C.r.*, 1956, 242, 2650.
239. A.A.Петров, Г.И.Семенов. *ЖОХ*, 1957, 27, 2947.
240. И.И.Лапкин, Ю.С.Андрейчиков. *Ж.прикл. спектроскопии*,
1966, 4, 462.
241. G.Ferguson, J.Turrele. *Chem. Commun.*, 1965, 195.
242. G.Ferguson, K.M.S.Islam. *J.Chem.Soc.(B)*, 1966, 593.
243. P.Grammaticakis, J.Chauvelier. *Compt. rend.*, 1956,
242, 1189.
244. J.Hiray. *J.Chem.Soc. Japan*, 1954, 57, 62; *C.A.*, 1959, 49, 3185i.
245. K.Bollen, E.A.Braude, E.R.H.Jones, B.C.L.Weedon. *J.Chem.*
Soc., 1946, 45.
246. K.Bollen, E.A.Braude, E.R.H.Jones. *J.Chem. Soc.*,
1946, 945.
247. И.И.Лапкин, Ю.С.Андрейчиков. *Изв. ВШ, хим. и хим.технол.*,
1966, 9, 157.

248. Р.А.Большедворская, С.П.Коршунов, С.И.Демина, Л.И.Верещагин. *ЖОрХ*, 1968, 4, 1541.
249. И.И.Лапкии, Ю.С.Андрейчиков. *ЖОрХ*, 1966, 2, 388.
250. J.Chauvelier. *C.r.*, 1948, 226, 927.
251. J.Chauvelier. *Ann. Chim.*, 1948, 3, 393.
252. J.Chauvelier, M.Gaudeman. *C.r.*, 1951, 232, 167.
253. J.Chauvelier, *Bull.*, 1954, 734.
254. J.Chauvelier. *C.r.*, 1947, 224, 476.
255. С.Н.МсMullen, С.Ж.М.Стirling. *J.Chem.Soc.*, 1966, 1227.
256. Г.Н.Бондарев, А.А.Петров. *ЖОрХ*, 1968, 4, 27, 32.
257. J.Reisch. *Arch. Pharm.*, 1965, 298, 591.
258. К.Бowden, Б.Р.Н. Jones. *J. Chem.Soc.*, 1946, 953.
259. И.И.Лапкии, Ю.С.Андрейчиков. *ЖОрХ*, 1966, 2, 2075.
260. В.В.Алауне, З.А.Талайките, В.И.Видугирене. *Тр. АН Лит.ССР*, сер.Б, 1965, 39.
261. Г.Н.Бондарев, В.А. Рыков, В.Н.Чистоклетов, А.А.Петров. *ЖОрХ*, 1967, 3, 821.
262. U.Türk, H.Behringer. *Ber.*, 1965, 98, 3020.
263. E.Angeletti, F.Montanari. *Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna*, 1958, 16, 140; *C.A.*, 1959, 53, 13099 1.
264. J.W.Kroeger, F.J.Sowa, J.A.Nieuwland. *J.Org. Chem.*, 1936, 2, 163.
265. Л.Ф.Челпанова, Л.Н.Масляковский. *ЖОрХ*, 1966, 2, 602.
266. Л.Ф.Челпанова, Г.Н.Бондарев. *ЖОрХ*, 1966, 2, 1561.
267. Л.Ф.Челпанова, В.Д.Немировский, Л.Н.Масляковский. *Изв. Высш.уч.завед., хим. и хим.техн.*, 1964, 7, 945.
268. G.L.Rickel. *J.Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, 763.

269. Л.Ф.Челпанова, В.Д.Немировский, А.А.Петров, Т.В.Яковлева.
ЖОХ, 1960, 30, 1445.
270. Г.П.Кучатова - Шемякина, В.И.Видугирене. ЖОрХ, 1966, 2, 851.
271. W.E. Truce, R.F.Heine. J.Am.Chem. Soc., 1957, 79, 5311.
272. A.W.Johnson, R.M.Melbreish. J.Chem. Soc., 1947 346.
273. A.W.Johnson. J.Chem. Soc., 1947, 1626.
274. C.L.Bickel. J. Am. Chem Soc., 1950, 72, 1022.
275. J.Sistare, J.P.Vila, A.Escala. Anales real. Soc. espan.
fis. y quim., 48 B, 593; Pubs. inst. quim. "Alonso Barba",
1952, 6, 176; C.A., 1954, 48, 2055 i.
276. E.P.Kohler. J.Am. Chem Soc., 1922, 44, 379.
277. K.Bowden, E.R.H.Jones. J.Chem. Soc., 1946, 52.
278. Г.Н.Бондарев, А.А.Петров. ЖОрХ, 1966, 2, 1005.
279. J.A.Gautier, M.Mic^oque, L.Mascrier - Demagny. Bull,
1967, 1554.
280. А.Н.Жанаминова. Уч.зап. Каз.Гос. Ун-ск.Пед.инст.,
1964, 414.
281. H.S.Neuman, I.Waltcher, H.F.Grinsberg. J. Org. Chem.,
1952, 17, 962.
282. Г.Н.Бондарев, А.А.Петров. ЖОрХ, 1966, 2, 782.
283. A.J.Hubert. J.Chem. Soc., 1965, 6679.
284. G.Garobianco, E.Vianello, G.Giacometti. Gazz., 1967,
97, 243; C.A., 1967, 67, 32130 c.
285. А.Н.Пудовик, О.С.Дурова. ЖОХ, 1966, 36, 1460.
286. А.Н.Пудовик, О.С.Шульдина. ЖОХ, 1968, 38, 2074.
287. M.Nakagawa, G.Nakaminami, F.Ogura, H.Ono, Bull. Jap.,
1962, 35, 1485; C.A., 1963, 58, 2305 b.

288. M.Nakaminami. Bull. Jap., 1962, 35, 1629; C.A., 1962, 58, 13833 c.
289. C.L. Bickel, A.J.Fabens. J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 1450.
290. A.G.Hortmann. J.Am. Chem. Soc., 1965, 87, 4972.
291. H.J.Jorgenson. Tetrahedron Letters, 1966, 5811.
292. J.Reisch, W.Spitzner, K.E.Schulte. Arzneimittelforsch, 1967, 17, 816.
293. K.Tanaka. I.Iwai. Y. Okajima, T.Konotsune. Antibiotics and Chemotherapy, 1959, 9, 151 ; C.A., 1959, 53, 10522 e.
294. K.Tanaka, I.Iwai, Y.Yura, K.Tomita. Chem. Pharm. Bull., 1960, 8, 252; C.A., 1960, 55, 7540 b.
295. Н.П.Глазунова, Р.И.Каткевич, С.П.Коршунов, Л.И. Верещагин. Антибиотики, 1968, 13, 131.
296. С.П.Коршунов, Р.И.Каткевич, О.Т.Машлова, Л.И.Верещагин. ЖОРХ, 1968, 4, 676.
297. Патент Японии № 2677 (*60); C.A., 1960, 54, 20985 ф.
298. С.А.Зонис. ЖОХ, 1950, 20, 1252.
299. A.J.Nogaideli, K.Tsiskavishvili, A.Beshidze. Sborn. Statei Obshchei Khim., 1953, 2, 1639; C.A., 1955, 49, 5401 i.
300. F.Gaudemar - Bardone, M.Gaudemar. Bull., 1966, 3033.
301. K.E.Schulte, J.Reisch, O.Heine. Arch. Pharm., 1961, 294, 235.
302. M.Gaudemar. C.r., 1953, 237, 71.

303. I.Reisch. Arch. Pharm., 1965, 298, 591.
304. F.Bohlman, K.D.Albrecht, D.Schmidt. Ber., 1966, 99, 2822.
305. K.E.Schulte, J.Reisch. Arch. Pharm., 1966, 299, 457.
306. T.Hiraoka, I.Iwai. Chem. Pharm. Bull. Japan, 1966, 14, 262; I.C., 1966, 22, 67489.
307. Патент Японии № 18672 от 14 07 1963 г.
308. J.Colonge, Y.Infarnet. Bull., 1960, 1914.
309. H.Schiefer, G.Hesenke. Angew. Chem., 1965, 77, 547.
310. Zh.A.Krasnaya, S.S. Yufit, T.B.Levchenko, V.F.Kucherov. Tetrahedron, 1967, 23, 3687.
311. М.А.Красная, С.С.Дфит, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1967, 1104.
312. С.С.Дфит, М.А.Красная, В.Ф.Кучеров. Изв. АН СССР, сер.хим., 1967, 132.
313. М.А.Красная, С.С.Дфит, В.Ф.Кучеров. ДАН СССР, 1967, 173, 1095.
314. М.А.Красная, С.Л.Портнова, В.Ф.Кучеров. ХГС, 1967, 585.
315. K.E.Schulte, J.Reisch, A.Mock. Arch. Pharm., 1962, 295, 627
316. K.E.Schulte, J.Reisch, D.Bergenthal. Ber., 1968, 101, 1540.
317. J.Reisch. Arch. Pharm., 1964, 297 754.
318. K.E.Schulte, J.Reisch, A.Mock, K.H.Kauder. Arch. Pharm., 1963, 296, 235.
319. G.E.Iutz, T.Amacker, C.M.King, N.H.Shearer. J.Org. Chem., 1950, 15, 181.
320. Y.Dupont. Bull., 1927, 1167.
321. A.J.Nogaideli. Sbornik Statei Obsheei Khim., 1953, 2, 1642; C.A., 19, 48, 9960 g.

322. В.В.Мозолис, Г.К.Купятис. Тр. АН Лат.ССР, сер. Б, 1967, 4, 61.
323. Н.М.Либман, С.Г.Кузнецов. ЖОрХ, 1968, 4, 20.
324. Патент США № 2,539,81; С.А., 1951, 45, 7995 н.
325. J.A.Gautier, M.Miosque, L.Mascrier - Demagny. Bull., 1967, 1560
326. P.L.Compragnon, M.Miosque, J.A.Gautier. Bull., 1968, 4127.
327. P.L.Compragnon, M.Miosque, J.A.Gautier. Bull., 1968, 4136.
328. P.L.Compragnon, M.Miosque, J.A.Gautier. Bull., 1968, 4132.
329. Г.Беккер. Введение в электронную теорию органических реакций, Изд. "Мир", М., 1965, стр.151.
330. Э.Я.Грен. Диссертация. Рига, 1968, стр.43.
331. О.Я.Нейланд, Г.Я.Ванаг. Усп.хим., 1959, 28, 436.
332. О.Нейланд. В сб. "Циклические β -дикетоны", изд. АН Латв. ССР Рига, 1961, стр. 41.
- 333? Л.Беллами. Инфракрасные спектры сложных молекул, М., 1963, стр. 87.
334. С.П.Вальтер. Диссертация. Рига, 1968.
335. А.Вайсбергер. Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами, Изд. "Химия", М., 1967, 81.
336. Т.И.Темникова. Курс теоретических основ органической химии, Гос.Науч.-техн. изд., Л., 1962, стр. 410.
337. И.В.Бориков, В.Р.Карташев, Т.И.Темникова. ЖОрХ, 1967, 3, 669.
338. В.Р.Карташев, И.В.Бориков. ЖОрХ, 1967, 3, 775.
339. C.J.R.Adderley, G.V.Baddely, F.R.Hewgill. Tetrahedron, 1967, 23, 4143.

340. Вейганд - Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии, Изд. "Химия", М, 1968, стр. 54.
341. Т.Т.Думнис, Г.Я.Ванаг. ДАН СССР, 1962, 142, 362.
342. A.Aebi, E.Gyurech - Vagó, E.Hofstetter, P.Waser. Pharm. Acta Helv., 1963, 38, 407.
343. P.Hrnčiar, V.Podany. Chem. Zvesti, 1961, 15, 713.
344. Р.Валтер, Г.Ванаг. Изв. АН Латв.ССР, сер.хим., 1965, 73.
345. А.К.Арен, Г.Я.Ванаг. В сб. "Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов", Изд. "Наука", М.Л., 1965, стр. 280.
346. А.К.Арен., Я.Я.Озоя, И.А.Аболиня, С.К.Германе. Хим.фарм. Ж., 1967, (6), 9.
347. Р.Э.Валтер. Изв. АН Латв. ССР, сер.хим., 1968, 90.
348. S.Gabriel. Ber., 1884, 17, 2521; 1886, 19, 836.
349. Gh.N.Gheorghiu. Bull., 1939, /5/, 493.
350. Р.Э.Валтер, А.Э.Кипиня, Г.Я.Ванаг. Изв. АН Латв.ССР, сер.хим., 1963, 59.
351. N.H.Cromwell, R.P.Ayer. J.Am. Chem. Soc., 1960, 82, 133.
352. С.А.Вартанян, Ш.О.Баданян. Усп.хим., 1967, 36, 1563.
353. Gh. N.Gheorghiu. J.org. Chem., 1936, 146, 193.
354. Р.Э.Валтер, Г.Я.Ванаг. ЖОХ, 1964, 34, 808.
355. Б.Э.Арен. Диссертация. Рига, 1965.
356. Р.Э.Валтер, В.А.Усов, С.К.Германе, Г.Я.Ванаг. Изв. АН Латв. ССР, сер.хим., 1967, 79.
357. Р.Э.Валтер, В.А.Усов, Г.Я.Ванаг. Изв. АН Латв. ССР, сер.хим., 1964, 673.

358. Органические реакции, сб. 9, Изд. ИЛ., М., 1959, стр.463.
359. L.A.Woodbury, V.D.Davenport. Arch. int. Pharmacodyn., 1952, 92, 97.
360. N.W.Dunham, T.S.Miya. J.Am. Pharm. Ass. Sci. ed., 1957, 46, 208.
361. J.R.Boissier. Lencephale, 1961, 50, 4, 1340.
362. N.B.Eddy, D.Leimbande. J.Pharmacol., 1953, 98, 385.
363. J.T.Litchfield. J.Pharmacol. Expt. Therap., 1949, 97, 399.